

REVAGOG

70  
años

AGOG

Asociación de Ginecología  
y Obstetricia de Guatemala

# SIEMPRE JUNTO A ELLA

LÍNEA GINECOLÓGICA



**Stacy®**  
Gestodeno + Etinilestradiol  
Planifica el Futuro

**Ginna®**  
Nitrate de Fenticonazol  
Alivia desde el primer día

**Acrea®**  
Ciproterona + Etinilestradiol  
Creando Equilibrio Hormonal

**Antrofi®**  
Promestrieno  
Menos Pausa. Vida Plena

Para uso exclusivo del profesional.

 **Eurofarma**  
Ampliando horizontes

**Great Place To Work.**

**DIRECTOR:**

Dr. Julio Luis Pozuelos Villavicencio

**SUB DIRECTOR:**

Dr. Rodolfo Andrino

**SECRETARIO:**

Dr. Luis Rolando Hernández Guzmán

**COMITÉ EDITORIAL:**

Dr. José Alejandro Andrews Bauer

Dr. Edgar Herrarte

Dr. Julio Lau

Dr. Ronaldo Retana

Dr. Jesen Hernández

**ASESORÍA:**

Licda. Alba Deli Ramos

**JUNTA DIRECTIVA 2019**

**Presidente:** Dr. José León Castillo Barrios

**Vice-Presidente:** Dr. Luis Humberto Araujo Rodas

**Secretaria:** Dra. Claudia María León León

**Pro-Secretario:** Dra. Annia Patricia Quijivix Ulin

**Tesorero:** Dr. Raúl Alfonso García-Salas Castillo

**Pro-Tesorero:** Dr. Héctor Rolando Oliva Caceros

**Vocal I:** Dra. Ana Griselda Quijada Tejada

**Vocal II:** Dr. Fernando de Jesús Jucup Escobar

**JUNTAS DIRECTIVAS SUBSEDES DEPARTAMENTALES:  
NORORIENTE**

**Presidente:** Dr. Ronaldo Retana Albanes

**Vicepresidente:** Dr. Otto Rene Chicas

**Tesorero:** Dra. Mildred Cardona A.

**Secretario:** Dra. Linda Paola Espina L.

**Vocal:** Dr. José Antonio Pineda

**COMITÉ DE ÉTICA Y TRIBUNAL DE HONOR:**

Dr. Víctor Hugo González

Dr. Rodolfo Andrino

Dr. Luis Araujo

Dr. Cesar Reyes

Dra. Claudia María León León

**NOROCCIDENTE**

**Presidenta:** Dra. Karen López

**Tesorero:** Dr. Fernando Jucup

**Secretaria:** Dra. Diana Ambrocio

**Vocal:** Dr. José Roberto Tay

**COMISIÓN ELECTORAL 2019-2021**

**Presidente:** Dr. Francisco Eduardo Luna Mejía

**Secretaria:** Dra. Ana Mónica Batres Parada

**Vocal I:** Dra. Sara Elizabeth Ortiz Herrera

**Vocal II:** Dr. Juan Carlos Zea Vega

**Vocal III:** Dra. Ana Griselda Quijada Tejada

**COMISIONES:**

**Educación Médica Continua:** Dra. Brenda Chamalé

**Desastres Naturales y Ayuda Humanitaria:** Dra. Luz Ab, Dra. Claudia de León

# Índice - Index

- 135 **EDITORIAL ·**  
Dr. Julio Luis Pozuelos Villavicencio
- 136 **MENSAJE DEL PRESIDENTE.**  
Dr. José León Castillo Barrios
- 138 **LA MARAVILLOSA TERCERA EDAD**  
Marco Antonio González Castellanos
- 142 **LOS SESENTA AÑOS DE LA PÍLDORA ANTICONCEPTIVA: UNA MIRADA PANORÁMICA A UN HITO DE LA MEDICINA**  
Álvaro Monterrosa-Castro
- 158 **CUANDO INICIAR, CUANDO INTERRUMPIR Y CUANDO TERMINAR LA THM**  
Prof. Dr. Italo Campodonico Garibaldi
- 165 **ASOCIACIÓN ENTRE TERAPIA HORMONAL Y SARCOPENIA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS: ENCUESTA NACIONAL DE EXAMEN DE SALUD Y NUTRICIÓN DE COREA, 2008-2011.**  
Kim SW, Kim R.
- 167 **¿LA TERAPIA HORMONAL, POSTERIOR A LA SALPINGO-OFORECTOMÍA PARA LA REDUCCIÓN DE RIESGOS, ESTÁ ASOCIADA CON UN INCREMENTO DEL RIESGO DE MALIGNIDAD EN PORTADORES VARIANTES PATOGENICOS?**  
Mills KA, Joshi TV, West L, Kuznicki M, Kent L, Hokenstad AN
- 169 **LA INTERRELACIÓN ENTRE EL HUESO Y EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA**  
Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, Pepe J.
- 171 **EDAD DE MENOPAUSIA Y MORTALIDAD EN TAIWÁN: UN ANÁLISIS DE COHORTE.**  
Shen TY, Strong C, Yu T.
- 135 **EDITORIAL ·**  
Dr. Julio Luis Pozuelos Villavicencio
- 136 **MESSAGE FROM THE PRESIDENT**  
Dr. José León Castillo Barrios
- 138 **THE WONDERFUL THIRD AGE**  
Marco Antonio González Castellanos
- 142 **THE 60 YEARS OF THE CONTRACEPTIVE PILL: A PANORAMIC LOOK AT A MILESTONE IN MEDICINE**  
Álvaro Monterrosa-Castro
- 158 **WHEN TO START, WHEN TO INTERRUPT AND WHEN TO END THM**  
Prof. Dr. Italo Campodonico Garibaldi
- 165 **ASSOCIATION BETWEEN HORMONAL THERAPY AND SARCOPENIA IN WOMEN POSTMENOPAUSAL: KOREA NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY, 2008-2011.**  
Kim SW, Kim R.
- 167 **DOES HORMONAL THERAPY, AFTER SALPINGO-OFORECTOMY FOR RISK REDUCTION IS ASSOCIATED WITH INCREASED RISK OF MALIGNANCY IN PATHOGENIC VARIANT CARRIERS?**  
Mills KA, Joshi TV, West L, Kuznicki M, Kent L, Hokenstad AN
- 169 **THE INTERRELATION BETWEEN BONE AND GLUCOSE METABOLISM**  
Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, Pepe J.
- 171 **MENOPAUSAL AGE AND MORTALITY IN TAIWAN: A COHORT ANALYSIS.**  
Shen TY, Strong C, Yu T.

**Revista de la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Guatemala** es una publicación trimestral, Órgano oficial de la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Guatemala (AGOG). Los artículos son propiedad de la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Guatemala, el contenido de los artículos no necesariamente refleja el pensamiento de AGOG, por lo que el mismo es responsabilidad de los autores. Queda prohibida la reproducción parcial o total de su contenido por cualquier medio impreso o electrónico sin la autorización por escrito del Director de la revista. Dirección: Edificio Dubái Center, OFICINA 903-904, Guatemala, C.A., Teléfono +502 2331-2629, Correo Electrónico: [info@agog.com.gt](mailto:info@agog.com.gt). La revista no se responsabiliza por las opiniones vertidas por los autores. Derechos reservados. Los miembros activos de la AGOG recibirán la revista sin costo alguno. Tiraje 3,000 ejemplares. Redacción, administración y edición: Asociación de Ginecología y Obstetricia de Guatemala. Producida e impresa por: Eurofarma, Dirección: Kilómetro 16.5 Carretera a El Salvador, cruce a Llanos de Arrazola, Fraijanes, Guatemala, C.A. El contenido completo de los artículos podrá consultarse en [www.agog.com.gt](http://www.agog.com.gt), e.mail: [info@agog.com.gt](mailto:info@agog.com.gt)

# Editorial

Es una verdadera tragedia, lo que la humanidad está sufriendo, con el advenimiento de la Pandemia del COVID19, se ha establecido una verdadera confusión de los aspectos de origen, de cómo afrontar el problema, cuáles son los signos claros de la sintomatología, las etapas que se establecen en el desarrollo de la enfermedad, cual es la respuesta de cada individuo en particular ante un contagio, como tratarlo, y es aquí donde debemos de buscar la ruta que todos sigamos para el control de la misma, porque dentro de estos parámetros, debemos considerar dos aspectos importantes, a.- la Prevención y b.- el tratamiento de acuerdo al desarrollo de la enfermedad; sin embargo nos hemos visto ante múltiples propuestas de tratamiento médico, sin que ninguna de ellas sea la verdaderamente eficaz, sabemos que la más adecuada al problema es la vacuna, pero esto lleva consigo cumplir con varios pasos de implementación para ser aplicada al ser humano, lo que todavía se encuentra en desarrollo, aunque escuchamos noticias que los científicos que se dedican a este aspecto, se encuentran en una carrera científica para lograr este objetivo preventivo lo más pronto posible; Sin embargo, la vida cotidiana sigue su rumbo, siendo aquí uno de los aspectos de controversia, ya que se toman aspectos, familiares, sociales, políticos, económicos y sanitarios, que nos hacen meditar que lo que estamos sufriendo involucra todos estos aspectos y que naturalmente causan un descontrol y desestabilización absoluta de nuestra vida cotidiana, a lo que los dirigentes de los países, tratan de buscar una solución al problema, pero se cada día se vuelve más complicada.

Algunos altos dirigentes internacionales, han manifestado que los seres humanos de la tercera edad deben de morir, a lo que los médicos jamás estaremos de acuerdo, por razones de formación y ética; el desprecio a la vida, manifestado por estos rufianes, ponen como razón la desestabilizan económicamente el orden mundial, sin tomar en cuenta la vida humana, como uno de los principios de los derechos de las personas, que es inviolable, y ellos o están en ese momento o están próximos a la misma y creo que meditarían una y otra vez su pensamiento manifestado; solo quiero recordarle que los avances científicos, tecnológicos, espaciales, médicos, cibernéticos, sociales, económicos etc. etc. etc. que el mundo está viviendo y disfrutando, son productos de estos seres de la segunda parte del siglo pasado, a los que ellos están despreciando.

En esta edición de REVAGOG, se publicará un artículo del Profesor Dr. Marco Antonio Gonzales Castellanos, Ginecólogo y Obstetra, escritor y profesor de muchas generaciones de Ginecología en Guatemala; actualmente residente en Chile, donde nos da una lección de lo que es la MARAVILLOSA TERCERA

**Dr. Julio Luis Pozuelos Villavicencio**  
**Director de REVAGOG**



EDAD, mi agradecimiento como Director de REVAGOG, a mi amigo y compañero ginecólogo, Maco Tenampa, como cariñosamente le llamo, actualmente dedicado, como lo hace desde hace algunos años a escribir libros y artículos científicos y quien en esta oportunidad, nos da una lección de experto. Gracias Maco.

Debo también manifestar mi agradecimiento al Profesor Chileno, Dr. Ítalo Campodónico Garibaldi, Maestro de Ginecología y Obstetricia en Chile, por su aporte a la REVAGOG, con su artículo, CUANDO INICIAR, CUANDO ITERRUMPIR Y CUANDO TERMINAR LA TERAPIA HORMONAR MENOPAUSICA, artículo que nos da la oportunidad de tener herramientas y mejores conocimientos en el tratamiento y manejo médico de nuestras pacientes, pre y post menopaúsicas, muchas gracias, tío Ito.

La valiosa participación del Profesor Dr. Álvaro Monterrosa-Castro, Ginecólogo y Obstetra, Sub especialista en Infertilidad, quien además es Profesor titular de investigación de salud de la mujer, de la universidad de Cartagena de Indias, Colombia, nuestro agradecimiento por el valioso artículo histórico que nos ha enviado sobre la anticoncepción, LOS SESENTA AÑOS DE LA PILDORA ANTICONCEPTIVA: UNA MIRADA PANORAMICA A UN HITO DE LA MEDICINA, impresionante revisión de la historia de la anticoncepción, que sin duda alguna, servirá a todos los médicos, para tener un amplio conocimiento de cómo ha sido la historia de uno de los aspectos más importantes del desarrollo de la anticoncepción. Muchas gracias, Álvaro, sos un colombiano de corazón que pone muy en alto su patria.

Quiero en esta oportunidad, invitar a todos los médicos especialistas, relacionados con la salud de la mujer, a que nos envíen sus artículos científicos, que será para REVAGOG, un gusto y honor publicarlos.

---

# Mensaje del Presidente

**Dr. José León Castillo Barrios**  
Presidente de AGOG



Estimados colegas:

Como es de conocimiento los médicos y personal de salud son quienes se encuentran en la primera línea de atención ante la pandemia de COVID-19 y a los cuatro meses que se presentó el primer caso, médicos ginecólogos y obstetras y de otras especialidades en el cumplimiento de su trabajo y juramento realizado, en la atención a los pacientes han sido contagiados y varios han fallecido, por lo que La Asociación de Ginecología y Obstetricia AGOG se une al duelo y presentamos a las familias y amigos nuestras sentidas muestras de condolencia por la irreparable pérdida de los colegas, el gremio médico se encuentra de luto, por lo que los exhorto a extremar los protocolos y utilizar el equipo de protección necesario para la atención en lo público y privado, así como al retornar a casa.

Siendo uno de nuestros compromisos realizar aporte científico a nuestros asociados a través de la Educación Médica Continua, AGOG se ha fortalecido con la ayuda de la tecnología dando uso a plataformas digitales con que se cuenta, realizando semanalmente conferencias y videos online con temas de ginecología y Obstetricia y algunos con enfoque a COVID-19, las transmisiones en vivo en Facebook live con profesores nacionales y extranjeros, contando con apoyo de la industria farmacéutica, dichas conferencias actualmente cuentan con horas crédito de COLMEDEGUA, Videoblog Motivo de Consulta contando con el aporte de nuestros asociados expertos especialistas a quienes le agradecemos por compartir sus conocimientos.

Me es grato informarles que en el mes de julio concluyeron dos cursos longitudinales, el de Uroginecología que contó con el aval de Asociación Latinoamericana de Piso Pélvico ALAPP y el de Mastología con el Aval de la Fundación de Cáncer de Mama FUCAM, se contó con la participación de extraordinarios exponentes, felicitamos a los coordinadores por tan excelente programa y a los participantes por su interés en los temas y asistencia a los cursos. Así mismo agradeciendo el apoyo de EUROFARMA, les presentamos un volumen más de la Revista REVAGOG, la cual actualmente ya es reconocida a nivel mundial al ser indexada, se ha convertido en un documento físico y digital en que los artículos de nuestros autores están avalados y pueden ser consultados internacionalmente.

Agradezco a todos los involucrados en el contenido de este volumen y extendiendo la invitación al gremio médico a que presente sus artículos, investigaciones, casos, etc. para conocer los descubrimientos y avances en la rama de la Ginecología y Obstetricia y como hemos visto actualmente también el impacto del COVID-19.

# SIN Cólicos SIN Complicaciones



Rápido alivio y control de los síntomas del intestino irritable en cualquiera de sus etiologías (diarrea, estreñimiento o mixto)

1  
tableta  
vía oral

20  
min.  
antes del  
desayuno,  
almuerzo  
y cena



REGULA LA FUNCIÓN INTESTINAL

# ¡TODO SALDRÁ BIEN!



# LA MARAVILLOSA TERCERA EDAD.

*Marco Antonio González Castellanos.*

Va mi mensaje para todas aquellas personas de la tercera y cuarta edad, a quienes por la pandemia del coronavirus, se les quiere vedar la oportunidad de seguir viviendo, basados en el estigma del llamado código de guerra y que se aplica en situaciones difíciles en los llamados países civilizados. Algunos datos los tomé de mi libro La maravillosa tercera edad.

Algunas personas definen a la tercera edad como la antesala de la muerte y por lo tanto, siempre la relacionan como una causa más de incertidumbre, intranquilidad, preocupación, temor, inseguridad, ansiedad, angustia, zozobra, depresión y razón más que suficiente para no abordar cualquier circunstancia relacionada con el tema.

Mientras que para otras, es simple y sencillamente solo una etapa degenerativa del ser humano, por lo que no le dan una importancia significativa; sin embargo, para las personas más prácticas y realistas la resultan valorando como es en realidad: El momento especial de la vida, en el que se encuentran concentradas todas las experiencias de las vivencias obtenidas y se logra el equilibrio espiritual y mental más perfecto a que puede aspirar el ser humano, en su constante búsqueda de la felicidad en el camino de su existencia, a pesar de que pudiera tener comprometida en mayor o en menor grado su salud orgánica.

Siendo entonces: ¡La estación más sutil, hermosa y encantadora de nuestra vida; en la cual, tenemos plena conciencia de lo actuado y que además, alimenta nuestra mente, regocijando con ello nuestra alma y vida espiritual!.

En términos generales, la tercera edad suele ser la época de sosiego y reflexión; es la particular época en que con mayor espontaneidad afloran los sentimientos y las cargas afectivas acumuladas durante la vida previa, que permiten al individuo hacer juicio de valor retrospectivo. Cabe entonces la pregunta: ¿Será esa la respuesta por lo que las personas de mayor edad son más sensibles y lloran con suma facilidad?

Biológicamente se han clasificado a los seres humanos en varias etapas de la vida, las que se clasifican a la vez, en grupos de edad con intervalos de vida a cada 25 años, así: La primera edad incluye el nacimiento, lactancia, niñez, infancia, pubertad, adolescencia y juventud; terminando la misma a los 25 años y es llamada la edad de la juventud.

La segunda edad, que se inicia al entrar a los 26 años y termina a los 50 años e incluye a la madurez o adultez. La tercera edad, que se inicia al entrar a los 51 años y termina a los 75 años e incluye a la ancianidad. La cuarta edad, se inicia al entrar a los 76 años y termina a los 100 años, e incluye a la senilidad.

Sin embargo, como las expectativas de vida se han ido incrementando enormemente con el avance de la ciencia y el uso de la tecnología moderna, habrá en un futuro una quinta edad que incluirá a los centenarios -100 a 125 años-, con quienes ya nos estamos acostumbrando a convivir de manera rutinaria.

Así también, habrá una sexta edad -125 a 150 años- que comprende al grupo de los individuos llamados jurásicos, los cuales, son especímenes más difíciles de encontrar, aunque existen. Por último, vienen los mayores de 150 años, o séptima edad, a los que muy cariñosamente se les llama antediluvianos.

.Ex jefe del Departamento de Ginecología del Hospital Roosevelt de Guatemala -2000 al 2005-.

.Ex presidente de la Asociación de Ginecología y Obstetricia de Guatemala -1967 a 1968-.

.Ex presidente de la Asociación de Médicos Escritores de Guatemala, en 2013.

.Obras publicadas: 1) La tragedia de Guatemala; 2) La maravillosa tercera edad; 3) El tercer género; 4) Miguel Ángel Asturias Rosales, Premio Nobel de Literatura 1967; 5) Las vueltas de la vida.



Es importante mencionar que ha sido noticia a mediados del año 2006 y que dio la vuelta al mundo que en India, una mujer de 129 años -sexta edad-, contrajo matrimonio con un hombre joven de tan solo 30 años de edad -segunda edad-; siendo dentro de todos sus parientes vivos, un hijo de 92 años -cuarta edad-, de los más felices por la boda de su madre.

El día 22 de septiembre del año 2007, fue noticia mundial que en la ciudad de Wenzhou, al sudeste de Pekín, en la inmensa China Continental; un hombre de 106 años -quinta edad- se casó con una joven mujer de tan sólo 81 años -cuarta edad-, quienes tenían ocho años de tener una vida conyugal en común y con el antecedente de haber sido esposos con anterioridad; decidieron nuevamente vivir juntos y luego casarse, ya que se amaban y sus anteriores parejas habían fallecido hacía algunos años.

El día 20 de octubre del 2009, Ahmed Muhamed Dae, un anciano de Somalia, de tan solo 113 años -quinta edad-, se casó con una joven de 17 años -primera edad-, llamada Sofía Abdulé, en la pequeña aldea de Guriceel, en la vasta región de Galguduud, en el continente Africano.

El día 11 de diciembre del 2011, la prensa internacional dio la noticia del fallecimiento del hombre más viejo de la India, llamado Parsaram Gurjar, de 129 años -sexta edad-. Nacido el día 10 de octubre de 1882 y quien vivía en el Estado de Madhya, en el centro del país; quien en el mes de octubre había recibido un reconocimiento de las autoridades indias por haber superado el siglo de vida.

El día 15 de diciembre del mismo año 2011, la China Continental reportó que el chino Yang Shengz hong de tan solo 109 años -quinta edad- y su esposa Jin Jifen de 106 años -quinta edad-, han sido declarados el matrimonio más longevo del país y probablemente del mundo por la investigativa Sociedad Gerontológica de la China Continental, al alcanzar la bicoca cantidad de 90 años de matrimonio.

Viven en la provincia de Guizhou en el centro sur, una de las regiones más pobres del país. Ella ha sido buena conmigo y todavía cocina para mí, proclama Yang, un carpintero retirado; mientras Jin, cuenta que no concibe la vida sin trabajar. En un país en donde la longevidad es considerada como un sinónimo de buena suerte y felicidad.

Así sucesivamente y con el tiempo, irán apareciendo datos que en un principio nos sorprenderán de sobremanera, pero, a medida que vayan apareciendo, así también nos iremos acostumbrando a los mismos.

Ya con anterioridad en el año 1995, fue impactante noticia mundial el fallecimiento de un hombre antediluviano de 159 años -séptima edad-, en la ahora nueva República de Azerbaiyán -antes territorio de la URSS-, en la región del Cáucaso.

Los múltiples datos científicos reportados sobre el estudio de las células humanas, revelan que el límite normal o natural en la vida de una persona, en ningún caso podría superar los 150 años de edad -salvo en algunas muy contadas excepciones como la ya referida en el año 1995, en la República de Azerbaiyán- y para lograr esa meta, justamente deben de coincidir un buen número de casualidades genéticas, químicas, biológicas, alimentación apropiada, deseos de vivir, optimismo, ambiente ecológico adecuado y ausencia de estrés crónico.

En nuestro agotado y singular Planeta Tierra, la Organización de las Naciones Unidas -ONU-, por diversas razones y circunstancias ha establecido para los llamados países desarrollados en 65 años, el marcador de edad en que define la iniciación de la vejez, empleando el término de adulto mayor, declarando el primero de octubre, como el día internacional de las personas de La Tercera Edad.

Estableciéndose científicamente por la ONU, que las mujeres viven más que los hombres, al extremo que al término del año 2000; las mujeres con 60 años o más, constituyeron el 11% de la población mundial, la cual, se ha calculado en 6,400 millones de habitantes hasta octubre del 2006; y para el 2050, se calcula que las mujeres con 80 años o más, serán el 27% de la población mundial.

De manera que la expresión que hace referencia a la tercera edad, es un término antropomórfico-social que mide edades y estratos sociales, haciendo referencia a la población de personas mayores o ancianas, en su mayoría jubiladas y que normalmente superan con facilidad los 65 años de edad.

Entonces, bien podemos preguntarnos: ¿Qué es la tercera edad?; es la época de la vida en la que hemos rebasado la actual barrera imprecisa de la medianía de edad y entramos en un período que si bien nos puede acarrear angustias, problemas físicos, emocionales, sociales, económicos, etcétera.

Nos aporta también, una serie de compensaciones como son: una mayor y más profunda experiencia, una visión y un sentido diferentes de la vida; los cuales, sí sabemos aprovecharlos, nos serán en extremo muy útiles.

Así también, más recientemente fue noticia mundial y con el aval del Libro Guinness de los records, que el ciudadano japonés Jiroemon Kimura, fue reconocido como el hombre más longevo, fallecido a la edad de 116 años, el día 12 de junio del 2013.

En contraste con los datos anteriores, es muy importante tomar en consideración que la población mundial tiende a incrementarse a pasos agigantados. Como ejemplo, cito a Ríca Stanescu de tan sólo 23 años de edad, declarada como la abuela más joven en la historia mundial de la humanidad; quien se casó en su natal Rumania a los 10 años de edad y tuvo a su hija a los 12 años de edad; quien a la vez, tuvo a su hijo a los 11 años de edad.

Esta situación es muy importante y peculiar, ya que nos enseña de manera muy significativa, la panorámica de cómo debemos de apreciar o ver las situaciones, sin apasionamientos de ninguna índole; condición que a la vez, nos hace situarnos en la realidad de la vida y nunca perder la orientación que todas las edades o etapas de la vida tienen su propio encanto.

Los seres vivos incluyen al hombre, a los animales y a las plantas; pero también incluyen a otros seres que no solemos ver a simple vista, sino únicamente con la ayuda del microscopio y que incluyen a las algas, las bacterias, los hongos y los virus.

El término de longevidad, duración de la vida, o, esperanza de vida, se utiliza con mayor frecuencia en referencia a la ancianidad o la edad de un ser vivo; ya que son conceptos relacionados con la biología y con la evolución de las células y órganos que componen los cuerpos de los seres vivos, y sus transformaciones con el transcurrir de sus vidas.

En el caso del ser humano, la longevidad posee importantes conexiones con aspectos demográficos de la sociedad y aspectos sociológicos del individuo; en general, tiene que ver con la duración de la vida de un ser humano o de un organismo biológico, y se utiliza con más frecuencia en referencia a la ancianidad o la edad de un ser vivo, por ejemplo: La longevidad de un roble que al igual que el castaño, el olmo y otros, se encuentran entre los árboles con mayor longevidad; con excepción claro está, de las secuoyas o secoyas encontradas en el parque Yosémite, en California, USA, que suelen vivir 3,500 años en promedio.

Así también, se han reportado los extraordinarios casos de un antiguo árbol –pinus aristata- al que llamaban Prometeo y que cayó en el Parque Nacional de la Gran Cuenca, en Nevada, USA; al cual, se le calculó 4,900 años de edad; aunque también es digno de mencionar que en la isla de Tasmania, en Australia, se han reportado árboles –Lomatia Tasmánica- de 43,600 años; de los cuales, sólo quedan unos 500 ejemplares reportados hasta el momento.

Con respecto a los animales, un grupo de científicos de la Universidad de Bangor, en el País de Gales; descubrieron que una almeja en Islandia, tenía 410 años de edad; la que se calcula por los anillos que aparecen en su concha.

Las tortugas y en especial las originadas de las Islas Galápagos, en Ecuador; alcanzan promedios de edad de 180 años, como sucedió con un ejemplar llamado el solitario Jorge, quien superó ese promedio de vida y falleció el día 24 de junio del 2012. La mona conocida como chita por sus actuaciones en las películas de Tarzán, alcanzó 80 años de edad.

Existe mucha dificultad en encontrar una mayor duración de la vida humana, incluso, con las modernas técnicas estandarizadas de verificación, debido a fechas de nacimiento inexactas o incompletas.

Existen múltiples y variadas leyendas en las diferentes culturas y en contextos religiosos, que han pretendido extraordinarias longevidades, como la narrada con respecto al personaje bíblico llamado Matusalén, a quien se le atribuyen 969 años de vida –casi mil años-.

Una situación completamente extraordinaria y a la vez increíble, aunque explicable; ya que parece un error en la traducción del texto original, en donde los ciclos lunares fueron confundidos con los ciclos solares; razón por la cual, la edad real del patriarca bíblico, al parecer era de tan sólo 72 años.

Cifra igualmente sorprendente si se toma en consideración el promedio o perspectiva de vida de los seres humanos para esa época, que no sobrepasaba los 25 años de edad.

En la misma situación se encuentra su hijo llamado Lamec, con 187 años lunares; y un nieto que se hizo famoso con el tiempo, con la increíble fábula de la odisea del diluvio; porque introdujo en el arca, una pareja de cada especie animal que poblaba la tierra; llamado Noé –vástago de Lamec-, con unos 369 años lunares.

Lo realmente impresionante y digno de mencionar, es lo narrado en la historia de la humanidad por los filósofos griegos, porque en esas remotas épocas el promedio de vida no superaba los 30 años, en la mayoría de las personas.

Diógenes de Laercio para citar un ejemplo, en la más antigua referencia documentada acerca de una longevidad centenaria y aceptada por la ciencia, declaró que el astrónomo Hiparco de Nicea, vivió 65 años; asegurando que el filósofo Demócrito de Abdea, había vivido 109 años; así también, otros personajes y filósofos de la época de la Antigua Grecia, aseguran que el mismo Diógenes vivió 100 años.

La posibilidad de que tales referencias hayan sido ciertas, claro que están respaldadas por la mayoría de datos referidos y documentados por los filósofos de la Antigua Grecia, en donde hay

muchos ejemplos de personas que vivieron más de 90 años como Jenófanes de Colofón, con 95 años; Pirrón de Elis, con 90 años; y Eratóstenes de Cirene, con 95 años de vida, entre otros.

En tiempos más modernos, el escritor Mario Torrente en 1827, cita que en el año 1726, en la villa de Fefiñanes –España-, falleció un pobre labrador llamado Juan Otero de 146 años, e iguales ejemplos se repiten en diversas partes del mundo.

Cosas veredes, le decía el caballero de la triste figura Don Quijote de la Mancha a su regordete y fiel escudero Sancho Panza; aunque para mí, ya no me sorprenden ciertas cosas de la vida, ahora que tengo 74 años de edad; aunque tengo buenos recuerdos de la vida, especialmente intrahospitalaria, en donde laboré por 46 años en el Hospital Roosevelt de Guatemala, desde mi época de estudiante del 01-julio-1967, hasta el 30 de abril del 2013, cuando a los 67 años me jubilé como empleado del Estado, por lo que se ha dado en llamar mayoría de edad.

Para luego, ser nuevamente contratado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, MSPAS, de mi país; para trabajar cubriendo todo el territorio nacional en la capacitación del personal de salud, en la detección temprana del cáncer del cuello uterino (Ca-CU), es decir, en la etapa pre-invasiva de la enfermedad; pues, en el Hospital Roosevelt de Guatemala, trabajé con anterioridad combatiendo el Cáncer del Cuello Uterino, Cu-Cu, en la etapa invasiva de la enfermedad, entrenando con entusiasmo y con amor paternal, a los futuros ginecólogos oncólogos de mi país en cirugías radicales por vía abdominal y vaginal.

Aprovecho la oportunidad, para recordarles que es muy importante tomar en consideración que durante la maravillosa tercera edad, es cuando en el ser humano florece el entendimiento y la capacidad de discernir.

De manera que en ésta maravillosa época, el ser humano es capaz de producir su obra más perfecta -aunque claro que no todos los seres humanos somos iguales en nuestra actitud-, ante las distintas circunstancias de la vida, y existen muchas excepciones de personajes y casos tan notables como el de Miguel Ángel Buonarroti, quien aceptó la construcción de La Capilla Sixtina, en La Plaza de San Pedro, en el Vaticano, Italia, cuando contaba con escasos 72 años de edad.

El genio Leonardo Da Vinci, a sus 64 años, alcanzó a completar el ambiguo San Juan Bautista -que guarda tanto misterio-; la ejemplar Madre Teresa de Calcuta, aunque nació en Albania, Europa, realizó una ardua tarea en beneficio de la humanidad necesitada y fue sorprendida por la muerte a los 87 años de edad, en Calcuta, India; el Mahatma Gandhi, líder del movimiento de la no violencia activa, fue asesinado en plena facultad de sus logros, cuando tenía 79

años de edad; el músico Franz Liszt, quien a los 70 años creó sus mejores obras; Tomás Alba Edison, quien también a los 70 años de edad, dirigió un programa de investigación sobre submarinos y torpedos, durante la Segunda Guerra Mundial.

Claude Monet, padre del impresionismo francés, quien a sus 73 años realizó sus mejores obras del impresionismo abstracto y del siglo XX; el actor inglés Charles Chaplin, quien después de los 80 años, aún continuaba activo en sus producciones cinematográficas y enrolado en varios amoríos tormentosos con mujeres jóvenes; al igual que el español Pablo Picasso, quien a sus escasos 90 años, fue prolífico en sus obras y en situaciones de amores conflictivos.

No menos importante es la situación productora en su vejez, del pintor español el divino Dalí, Salvador Dalí, cuyas obras con doble significado de contrastes, aún mantiene sorprendido al mundo del arte y a mi persona en particular, al ser considerado uno de los mejores pintores surrealistas, quien falleció a los 84 años de edad.

El gran poeta y dramaturgo alemán Johann Wolfgang von Goethe, concluyó a los 82 años, la segunda parte de "Fausto", su mejor obra dramática y estrenada al año siguiente de su muerte; el pintor italiano Francesco Tiziano, pintó obras maestras hasta los 98 años de edad.

Con los anteriores ejemplos, se demuestra que la maravillosa tercera edad, es la época cuando el ser humano se encuentra en plenitud de sus facultades mentales y emocionales, aunque pudiera ser que se encontrara ligeramente limitado físicamente. Por esa razón, hay que respetar el dicho que dice: De lo comido, lo bailado, lo viajado, y un gran etcétera, no te lo quita nadie, y especialmente en lo que se refiere al etcétera.

Un gran abrazo a la distancia desde Santiago de Chile, Chile, a mis múltiples amigos y demás profesionales de la Ginecología y Obstetricia Centroamericana y del Caribe, en especial, a los jubilados.

# LOS SESENTA AÑOS DE LA PÍLDORA ANTICONCEPTIVA: UNA MIRADA PANORÁMICA A UN HITO DE LA MEDICINA.

## THE SIXTY YEARS OF THE CONTRACEPTIVE PILL: A PANORAMIC LOOK AT A MILESTONE OF MEDICINE

Álvaro Monterrosa-Castro (\*)

### RESUMEN

A lo largo de la historia y a través de diferentes culturas, el hombre ha hecho notorio el deseo de controlar su fertilidad, sin dejar al azar la posibilidad de una gestación. Desde siempre ha buscado una anticoncepción eficaz: con fórmulas mágicas, alternativas del entorno, el recurso de las supersticiones y también con prácticas razonables producto del cúmulo de conocimientos relacionados con la reproducción. En mayo del 2020 fue aprobada en los Estados Unidos, la primera píldora anticonceptiva. Desde siempre ha sido la herramienta farmacológica de mayor estudio y ha evolucionado sustancialmente para ofrecer cada vez más eficacia, aunque la concentración y carga hormonal fuese cada vez menor. La píldora abrió el camino a la anticoncepción hormonal, pues fue creando espacio a otras vías de administración. Muchos hombres y mujeres de ciencia, muchísimas horas de investigación, una lucha permanente para romper paradigma y la participación directa e indirecta de millones de mujeres, están inscritas en la larga estela de la píldora anticonceptiva. El presente artículo hace una mirada panorámica al proceso que involucró aspectos científicos y sociales que antecedieron al nacimiento de la píldora. Esa diminuta tableta compuesta por esteroides sintéticos, que cambió al mundo y facilitó que la mujer diera un viraje en su vida y pudiese adoptar un rol diferente, que la llevaría a las posiciones sociales de productividad que hoy tiene.

### PALABRAS CLAVE:

Historia de la Medicina; Anticonceptivos; Anticonceptivos Femeninos; Anticonceptivos orales; Anticonceptivos hormonales orales.

### SUMMARY

Throughout history and through different cultures, man has made known his desire to own fertility's control, without leaving the possibility of pregnancy to chance. Since always has sought effective contraception: with magic formulas, environmental alternatives, superstitions and also with reasonable practices resulting from the accumulation of knowledge related to reproduction. In May 2020, the first contraceptive pill was approved in the United States. It has always been the greatest pharmacological tool of study and has evolved substantially to offer more efficacy, even its concentration and hormonal load has decreased. The pill opened the way to hormonal contraception, as it created space for other routes of administration. Lots of men and women of science, many hours of research, a permanent struggle to break the paradigm and direct and indirect participation of millions of women, are inscribed in contraceptive pills long trail. This article takes a panoramic look at the process that involved scientific and social aspects that preceded pill's birth. That tiny tablet made up of synthetic steroids, which changed the world and made it easier for women to take a turn in their life and take a different role, which would take them to the social positions of productivity that they have today.

(\*) Médico. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Especialista en Docencia Universitaria. Profesor Titular. Líder del Grupo de Investigación Salud de la Mujer. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0686-6468>  
alvaromonterrosa@gmail.com

## KEYWORD

History of Medicine; Contraceptive agents; Contraceptive agent's female; Contraceptives oral; Contraceptives oral hormonal.

## INTRODUCCIÓN

La disponibilidad de la anticoncepción lleva implícita una lucha que se desplegó durante años y la transgresión de normatividades para crear y conservar estrategias científicamente válidas de planificación familiar que impactaron positivamente la sociedad [1,2,3,4,5].

El documento médico considerado más antiguo es el Papiro de Petri o de Kahum, cuya antigüedad se remonta a 1850 años a. C. y describe tres recetas de aplicación vaginal con el fin de impedir el embarazo, la primera tiene como ingrediente activo el excremento de cocodrilo en un vehículo pastoso; la segunda es una especie de lavativa compuesta por miel y carbonato de calcio; la tercera se refiere a una sustancia gelatinosa. No obstante, el más conocido es el Papiro Ebers que fue redactado alrededor del año 1550 a. C., y es considerado el libro médico más antiguo. Allí se recomienda, con propósitos anticonceptivos, triturar astillas de acacia con miel, luego convertirlas en hilachas y colocarlas en la vagina. El Papiro Ebers es uno de los documentos médicos más antiguos. Fue elaborado en escritura egipcia hierática y preserva la más voluminosa información sobre la medicina egipcia antigua. El pergamino presenta alrededor de 700 fórmulas mágicas y remedios, muchos encantamientos destinados a destruir a los demonios que causan enfermedades y al mismo tiempo detalla la práctica empírica y la observación. Contiene capítulos sobre anticoncepción, diagnóstico de embarazo y otros asuntos ginecológicos; enfermedades cardíacas, mentales, intestinales y parasitarias, problemas oculares y cutáneos, odontología, así como el tratamiento quirúrgico de los abscesos y tumores, reposición de huesos y quemaduras. El original se conserva en la biblioteca de la Universidad de Leipzig en Alemania. <http://squitel.blogspot.com.co/2014/02/medicina-del-antiguo-egipto.html>

A su vez, los Papiros de Berlín, pertenecientes a la XIX dinastía egipcia (1300 años a. C), tienen ocho apartes en los que se enfatiza sobre el reconocimiento de la preñez, la esterilidad y se aconseja realizar fumigaciones vaginales con fórmulas mágicas [6].

En la antigua Grecia varios médicos y escritores se refirieron a los métodos de anticoncepción. Aristóteles, Platón, Hesiodo, entre otros, discutieron aspectos generales sobre el problema de la población. Existe información referente a que la mayoría de las comunidades indígenas, así como en la Edad Media europea, usaban anticonceptivos orales basados en plantas; es posible que los documentos acerca de estas antiguas formas de anticoncepción medicinal hayan desaparecido. Registros arqueológicos señalan lo que posiblemente fue una cultura oral de la anticoncepción,

ejemplo de ello es la planta Silphium, que creció en las colinas cerca de la ciudad griega de Cirene (actual Libia) al norte de África, la alta demanda posiblemente acarrió su extinción en los primeros tres siglos a.C. La planta Assafoetida, de la familia de la anterior también ha sido utilizada, lo mismo que el sauce, la artemisa, la mirra y algunas palmeras. Merece especial atención el cordón de la reina Ana [*Daucus carota*], sobre la cual existen documentos griegos antiguos que especifican sus dosificaciones; recientes estudios han confirmado sus propiedades anticonceptivas con posibilidades como anticoncepción poscoital. El cordón de la reina Ana, desde épocas antiquísimas, es usado por mujeres de la India para el control de la natalidad [4,5].

Sorano de Éfeso, el más grande ginecólogo de la antigüedad (98-130 a. C.) en su texto *Obra ginecológica* dejó un relato sobre las técnicas anticonceptivas de esa época. 300 años d. C. surgió la esponja anticonceptiva como medio para prevenir el embarazo mediante la absorción del semen. Diferentes sustancias fueron utilizadas con ese fin. A su vez, Al-Rasis, uno de los mejores clínicos de la edad media (923 d. C.), consideró a las técnicas y métodos anticonceptivos como un capítulo legítimo de la práctica médica y como tales, dignos de discusión y análisis. En su libro *La quinta esencia de la experiencia*, aparte de fórmulas mágicas, describió veinticuatro prescripciones anticonceptivas distintas, especialmente en supositorios.

Abū Bakr Muhammad ibn Zakarīyā al-Rāzī, en latín como Al-Rhazes o Al-Rasis. Nació en Rayy, provincia de Teherán (Irán), en el año 865 y murió en la misma ciudad en el año 925. Fue un médico, filósofo y erudito persa que realizó aportes fundamentales y duraderos a la medicina, la química y la física. Escribió más de 180 libros y artículos científicos. Fue el gran clínico del islam. Rechazó la idea de que las enfermedades podían diagnosticarse mirando solo la orina. Descubrió el ácido sulfúrico y el etanol, señalando el proceso de refinamiento de ambos y su potencial uso en medicina. Se le atribuye la invención del alambique y la primera destilación del petróleo para la obtención de queroseno. Su influencia en la medicina y la ciencia europea fue enorme. El moderno Instituto Razi, cerca de Teherán (Irán), fue denominado de esa forma en su honor. En Irán se conmemora el 27 de agosto de cada año, el Día de Razi como el Día de la Farmacopea. [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Rhazes\\_%28al-Razi%29\\_%28AD\\_865\\_-\\_925%29\\_Wellcome\\_S0001954.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/8a/Rhazes_%28al-Razi%29_%28AD_865_-_925%29_Wellcome_S0001954.jpg)

Igualmente, Avicena, famoso científico del islam y uno de los más importantes médicos de todos los tiempos, reconoció la legitimidad de la práctica anticonceptiva en la medicina. Himes, hace más de 2000 años, aconsejaba la toma de estricnina, mercurio y arsénico como anticonceptivo, medidas a todas luces ineficaces y excesivamente peligrosas [7]. Avicena. Abu'Ali al-Husayn ibn'abd Allah ibn Sina. Nació en Bujara (Irán) en el 980 y murió en Hamadan (Irán) en 1037. Se desempeñó como médico y filósofo.

A los diez años había memorizado el Corán y numerosos poemas árabes. Estudió medicina durante su adolescencia y se graduó a los dieciocho años. El "Al-Qanun fi at-tibb" [canon de medicina], el libro de medicina más conocido de su tiempo, es una compilación sistematizada de los conocimientos sobre fisiología adquiridos de médicos de Grecia y Roma, a los que añadió los aportes de antiguos eruditos árabes, en menor medida agregó sus propias innovaciones. [https:// www.biografiasyvidas.com/biografia/a/avicena.htm](https://www.biografiasyvidas.com/biografia/a/avicena.htm)

### LOS ESTRÓGENOS Y LAS PROGESTINAS

El verdadero punto de partida biológico y científico para el desarrollo de la anticoncepción hormonal fue la comprensión de las sustancias que con los años se identificarían como hormonas femeninas, involucradas en la regulación de la ovulación y el embarazo. En el año 1600 el anatomista Holandés Regnier de Graaf observó los folículos ováricos. Nació en Schoonhoven (Países Bajos) el 30 de julio de 1641 y falleció el 17 de agosto de 1673 en Delft (Países Bajos). Médico y anatomista neerlandés. Realizó descubrimientos claves en la biología reproductiva. El folículo ovárico lleva su nombre en reconocimiento a sus estudios.

En 1850 el vienés Emil Knauer descubrió que algunas sustancias presentes en los ovarios eran las estrictamente responsables de las características sexuales femeninas [8]. Varios años después, en 1897, J. Beard propuso que la supresión de la ovulación durante el embarazo se debía a la acción de sustancias presentes en el cuerpo amarillo. Esa hipótesis fue confirmada más tarde por Pearl y Surface, al observar que la producción de huevos disminuía si a la gallina se le inyectaba extracto del cuerpo amarillo de un mamífero [5,8,9].

En las tres primeras décadas del siglo XX, las investigaciones sobre las sustancias presentes en el folículo ovárico y los mecanismos implicados en la reproducción fueron sustanciales y se convirtieron en las bases para la creación de medicaciones que pudieran regular reversiblemente la fertilidad. Con ellas nació la biología de la reproducción, más ampliamente conocida posteriormente como endocrinología de la reproducción. Se popularizó el concepto «hormona», que fue utilizado por primera vez en 1905 por William Bayliss, término que deriva del verbo griego  $\pi\acute{\omicron}\mu\acute{\omicron}\Omega$  (poner en movimiento, estimular). Con frecuencia la década de 1930 es referenciada como el decenio de las hormonas sexuales, puesto que durante aquellos años las estructuras moleculares de las hormonas implicadas en la reproducción fueron identificadas, se realizaron diseños químicos para elaborar desde ellas algunas presentaciones medicamentosas y se inició la paulatina introducción en la práctica médica [3,8].

Es así como a comienzos del siglo XX, Ludwig Haberlandt, profesor de fisiología de la Universidad de Innsbruck en Austria,

fue el primero en demostrar que la administración de extractos de ovario por vía oral a ratonas causaba limitación en la procreación. En la segunda década de ese siglo logró demostrar que era muy viable la posibilidad de una anticoncepción hormonal con diversos experimentos realizados en conejas. Afirmó que uno de los mayores triunfos de la humanidad sería que la procreación pudiese ser un acto voluntario y deliberado [10]. Fue fuertemente rechazado, criticado y perseguido por sus colegas, quienes lo acusaron de obstaculizar "la vida por nacer", ya que consideraban sus investigaciones contrarias a los principios morales, éticos, religiosos y políticos. Haberlandt y su familia fueron víctimas del rechazo de sus conciudadanos. Pese a la oposición generalizada, en 1930 empezó los estudios clínicos con un preparado que había desarrollado y denominado Infecundin®, en conjunto con G. Richter Company en Budapest, Hungría. Escribió el libro Die hormonale sterilisierung des weiblichen organismus (La esterilización hormonal del organismo femenino) [10]. Su carrera científica se vio truncada por su fallecimiento prematuro. Se desconoce si fue suicidio o muerte cardiovascular. Su nombre, obra y postulados fueron olvidados hasta la década de los setenta de ese mismo siglo cuando varios historiadores y científicos reconocieron su trayectoria.

La revista International Reproductive Health Journal (Contraception) de enero de 1970 publicó un extenso artículo de H.H. Simmer titulado On the history of hormonal contraception. Ludwig Haberlandt (1885– 1932) and his concept of hormonal sterilization. De igual manera, la revista Wien. Klin. Wochenschr. (The Middle European Journal of Medicine), impresa en Austria, publicó dos artículos en el año 2009 que hicieron importante reconocimiento a su corta vida científica.

Edda Haberlandt lo consideró pionero en la anticoncepción hormonal [11] y Carl Djerassi lo valoró como el abuelo de la píldora [12]. Ludwig Haberlandt nació el 1 de febrero de 1885 y falleció el 22 de julio de 1932. Fisiólogo austríaco. Considerado el abuelo de la contracepción hormonal, por ser el primero que propuso el concepto de anticoncepción hormonal. [https://audiovis.nac.gov.pl/i/PIC/PIC\\_1-E-710.jpg](https://audiovis.nac.gov.pl/i/PIC/PIC_1-E-710.jpg)

En el año 1929 el bioquímico Edward A. Doisy, en Estados Unidos, identificó con mayor precisión las sustancias que inicialmente había estudiado Knauer y las llamó estrógenos (oistros = deseos locos; gennein = engendrar). De forma paralela e independiente, Doisy en los Estados Unidos y Adolf Butenandt en Alemania, identificaron la estrona, un derivado estrogénico. Unos años después, en 1932, Doisy aisló otro de los derivados: el estradiol, el cual es el estrógeno más potente y el principal producto de los ovarios, sustancia que rápidamente es inactivada por el hígado mediante oxidación del hidroxilo, por lo cual existen dificultades para su administración por vía oral [9,13].

Edward Adelbert Doisy nació en Hume, Illinois (Estados Unidos), el 13 de noviembre de 1893 y murió el 23 de octubre de 1986, a los 92 años en St. Louis, Missouri (Estados Unidos). Bioquímico, estudió en la Universidad de Illinois. Fue asistente de bioquímica en la Escuela de Medicina de Harvard, instructor y profesor asociado en la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington, así como profesor de bioquímica y director del departamento de bioquímica de la Escuela de Medicina de la Universidad de St. Louis. Realizó estudios de las hormonas sexuales y la vitamina K. Participó en el refinamiento de la técnica de citología vaginal para evaluar la potencia de las hormonas estrogénicas en ratas ovariectomizadas, así como en el proceso para obtener estradiol de los ovarios de las cerdas y estimó su concentración en el líquido folicular. En 1939 con varios colaboradores publicó el libro titulado *Sex and Internal Secretions*. En 1943 le fue concedido el Premio Nobel en Fisiología o Medicina por sus trabajos en la vitamina K. La revista *J Clin Endocrinol Metab* publicó un artículo homenajeando su trayectoria [13]. <https://www.brandesautographs.com/en/edward-adelbert-doisy-autograph-6001988.html>

Adolph Butenandt nació el 24 de marzo de 1903 en Bremerhaven (Alemania) y falleció el 18 de enero de 1995 en Múnich (Alemania). Bioquímico. Estudió en la Universidad de Marburgo y en la Universidad de Gotinga, donde se graduó en 1927. Impartió clases en la Universidad de Gotinga y en la Escuela Técnica Superior de Danzig. Sus investigaciones fueron sobre las hormonas sexuales humanas; consiguió aislar en 1929 el estrógeno, la androsterona en 1931 y la progesterona y testosterona en 1934, determinando las relaciones entre ellas y los esteroides. Le otorgaron en 1939 el Premio Nobel de Química por sus trabajos sobre las hormonas sexuales, pero el régimen nacionalsocialista en el poder, le obligó a rechazar tal galardón, que finalmente aceptó en 1949. En 1959 participó en la introducción del concepto de la feromona. Desde 1945 se desempeñó como profesor e investigador en la Universidad de Tubinga y posteriormente como profesor de química fisiológica en la Universidad de Munich. <https://www.unimuseum.uni-tuebingen.de/de/ausstellungen/dauerausstellungen/schlosslabor/die-geschichte-der-biochemie-in-tuebingen/bedeutende-forscher.html>

En 1938 Hans Herloff Innhoffe contribuyó al adelanto de la anticoncepción hormonal, al informar que agregando un grupo etinilo en la posición 17 de la molécula estrogénica, se podía cambiar el estradiol por etinilestradiol, novedoso estrógeno sintético, poderoso en su acción, con el atributo de ser activo por vía oral. El etinilestradiol o 17-etinil-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantrene-3,17-diol. Fórmula: C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>. Fue el primer análogo del estrógeno, se sintetizó en Berlín y es uno de los medicamentos más usados en el mundo. Tres décadas después del anuncio de su síntesis y propiedades se convirtió en uno de los primeros componentes estrogénicos utilizado dentro de los anticonceptivos orales combinados. Luego

de sesenta años de existencia de la píldora sigue estando presente en muchas de ellas.

Hans Herloff Inhoffen nació el 9 de marzo de 1906 en Döhren de Hanóver (Alemania) y falleció el 31 de diciembre de 1992 en Konstanz (Alemania). Químico. Estudió en Berlín, Bonn y Londres. Trabajó como asistente de investigación en la Universidad de Göttingen y también en el laboratorio científico de Schering estudiando la estructura y la síntesis de las hormonas sexuales. Sintetizó el etinilestradiol, hasta hoy el estrógeno oral más eficaz. Realizó numerosos trabajos para develar la química de los esteroides. [http://www.chemieforum-erkner.de/chemie-geschichte/personen/inhoffen\\_h\\_h.htm](http://www.chemieforum-erkner.de/chemie-geschichte/personen/inhoffen_h_h.htm)

El etinilestradiol se absorbe fácilmente en el intestino delgado, produce un pico en el plasma sanguíneo dos horas más tarde, posteriormente es metabolizado en el hígado en asociación con la enzima citocromo P450 CYP3A4. Tiene vida media de 36 ± 13 horas. Debido a la circulación enterohepática, se produce un segundo pico de concentración sanguínea varias horas después. En la circulación sanguínea, el etinilestradiol circula unido casi completamente a la albúmina y es efectivo en la activación de receptores de estrógeno. Los metabolitos del etinilestradiol se excretan por la bilis en las heces y por la orina como conjugados de glucurónido y sulfatos. Se usa principalmente en los anticonceptivos orales, combinado con una progestina, con el paso del tiempo se ha reducido su concentración por tableta desde 100 µg hasta 15 µg [5,9,14,15,16]. En 1956 fue sintetizado el mestranol o 3-metiléter de etinilestradiol o 17β-Ethinyl-3-(methyloxy) estradiol-1,3,5(10)-trien-17β-ol. Fórmula: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>, un estrógeno sintético, profármaco biológicamente inactivo del etinilestradiol, que se desmetila fácilmente en el hígado; 50 µg de mestranol tienen una farmacocinética bioequivalente a 35 µg de etinilestradiol. En combinación con la progestina noretisterona hizo parte del anticonceptivo Enovid®, primera píldora anticonceptiva, la cual fue introducida a nivel mundial por GD Searle & Company.

En ese primer anticonceptivo oral combinado, cada píldora contenía 150 µg de mestranol (estrógeno) y 9.85 mg de noretisterona (progestina), ambas hormonas sintéticas y aptas para el uso diario. En el año 1969, el mestranol fue reemplazado por el etinilestradiol en la mayoría de los anticonceptivos orales combinados [7,8,17], y fue por casi cincuenta años el único estrógeno presente en la píldora anticonceptiva [5].

En la primera década del siglo XXI, luego de cuarenta años de investigación se introdujo en la píldora anticonceptiva el valerato de estradiol, un estrógeno sintético diferente. El principal beneficio era su efecto metabólico neutro, es decir, no generar cambios negativos en el perfil de lípidos, coagulación y tolerancia a la glucosa; aporte trascendental en la historia de la anticoncepción oral. Fue bien recibida la píldora anticonceptiva combinada que no

contuviese etinilestradiol, sino valerato de estradiol, molécula que se metaboliza liberando estradiol y estrona, los mismos estrógenos que produce naturalmente el ovario durante su ciclo menstrual [18,19]. Su presencia es valiosa dentro de las píldoras disponibles, puesto que permite a los profesionales de la salud tener distintos preparados farmacéuticos para realizar ajustes según las necesidades de la mujer en cuanto al control del ciclo, los riesgos o efectos indeseados referentes a las distintas píldoras [1]. Con el valerato de estradiol se buscó ajustarse a la tendencia global de identificar medicamentos y/o sustancias que actuasen con mejor armonía en el organismo de la mujer moderna. La nueva píldora fue diseñada combinando valerato de estradiol con la progestina dienogest, en esquema secuencial tanto del estrógeno como de la progestina, para administrar por veintiséis días más dos días de placebo [20,21]. Poco tiempo después se anunció otra píldora combinada en la cual el etinilestradiol fue reemplazado por 17-Beta estradiol, para administrar de forma monofásica por veinticuatro días activos más cuatro de placebo, también después de una larga investigación [22]. La combinación de 17-Beta estradiol con la progestina nomegestrol representó una innovación de eficacia comparable con la de otros anticonceptivos orales combinados, con menor número de días de metrorragia, perfil adecuado de seguridad y tolerabilidad [23,24].

En el año 2018, se celebró más de medio siglo de planificación familiar exitosa con la píldora de anticonceptivos orales combinados. Tres estrógenos diferentes estaban disponibles y vigentes en la píldora: etinilestradiol, valerato de estradiol y 17-Beta estradiol, sin que en definitiva existiesen los suficientes argumentos científicos que señalaran cuál de ellos era o sería el mejor, y sin vislumbrarse si a corto plazo alguno de ellos dejaría de estar disponible [5,9]. Por otro lado, una píldora que contiene estetrol, un estrógeno sintético idéntico al estrógeno fetal endógeno, se encontraba en investigación y anunciado para la década siguiente [2].

La píldora anticonceptiva combinada requiere además del estrógeno, la presencia de la progestina, definida como la sustancia sintética que cumple acciones progestacionales, o sea, similares o iguales a la progesterona natural. Una vez más las investigaciones de inicios del siglo XX permitieron llegar a las progestinas actuales [25].

En Estados Unidos, George W. Corner y Willard M. Allen, en 1928, identificaron una hormona que favorecía la implantación y el embarazo, a la cual le dieron el nombre de progesterona (pro = en favor de; gestare = dar a luz). Dichos autores propusieron la prueba de Corner-Allen para establecer en conejas la actividad progestacional y la unidad de Corner-Allen como medida de dicha actividad. A los dos investigadores se les acredita el descubrimiento de la progestina, nombre original de la progesterona, sucedido en el año 1930, aunque solo informaron haber realizado el primer aislamiento hasta mayo de 1933 [2,26,27].

George W. Corner nació en Baltimore (Estados Unidos) el 12 de diciembre de 1889 y falleció a los 91 años de edad en Huntsville, Alabama (Estados Unidos). El periódico New York Times publicó un obituario. Anatomista, embriólogo, biólogo de la reproducción, historiador de la medicina, humanista y médico. Pionero de la píldora anticonceptiva, por su importante participación en el descubrimiento de la progesterona. Trabajó en varias universidades de los Estados Unidos, entre ellas la Universidad de Rochester, en cuyo laboratorio de embriología, realizó trabajos en conjunto con Willard Myron Allen. Escribió varios libros, por ejemplo, *Hormones in human reproduction*, reimpresso en el año 2005 por Princeton University. Además publicó muchos artículos sobre investigación e historia médica, así como textos para el público general sobre reproducción humana y madurez sexual. Completó diez títulos honorarios de varias universidades. <https://iiif.nlm.nih.gov/nlm.nlmuid-101412636-img/full/full/0/default.jpg>

Willard Myron Allen nació en Macedonia, Nueva York (Estados Unidos) el 5 de noviembre de 1904 y falleció en Baltimore (Estados Unidos) el 15 de agosto de 1993. Académico, médico obstetra/ginecólogo, con estudios previos de química orgánica. En la Universidad de Rochester (Estados Unidos) trabajó como asistente en el laboratorio de embriología de George W. Corner. Ambos, desde 1928, venían estudiando extractos del cuerpo lúteo de conejas y aislaron una sustancia que más tarde sería llamada progesterona. Sus hallazgos están descritos en el artículo de su autoría: *Fisiología del cuerpo lúteo* [26]. Presentó su tesis de maestría el 17 de mayo de 1929 titulada *La preparación de una hormona del cuerpo lúteo, que produce la proliferación progestacional*. Fue el primero en administrar progesterona a humanos para el tratamiento de la hemorragia uterina disfuncional en 1942. Después de varios años en la Universidad de Rochester, fue profesor por treinta años y presidente del Departamento de Obstetricia y Ginecología en la Facultad de Medicina, Universidad de Washington, St. Louis (Estados Unidos). Realizó investigaciones originales sobre histología y fisiología reproductiva. Las hormonas femeninas fueron el centro de sus investigaciones durante toda su vida. Escribió un artículo autobiográfico titulado *Recuerdos de mi vida con la progesterona* [27]. <http://biografiasmedicasilustradas.blogspot.com.co/2015/08/dr-willardmyron-allen.html>

Al mismo tiempo se aclaraba el papel del cerebro en el complejo sistema de información hormonal, que es lo que permite y regula el ciclo menstrual y reproductivo de la mujer. En 1943 Makepeace, Weinstein y Friedman sentenciaron que el embarazo no podía ser la única situación que fuese capaz de modificar las señales hormonales que impedían una nueva gestación. En el mismo año Raphael Kurzrok observó que la lactancia afectaba las señales hormonales, simulando la presencia de embarazo. Al respecto, postuló como hipótesis que “utilizando adecuadamente algunas sustancias, se pudiese llegar a modificar el ciclo de la ovulación, y



si esas sustancias se pueden elaborar, de seguro serían un buen método anticonceptivo” [2,28].

En 1944 Russell Earl Marker comenzó a producir progesterona sintética a partir de un compuesto llamado diosgenina, identificado en la raíz de una planta o tubérculo que crecía silvestre en territorio mexicano, denominada “cabeza de negro”. Sus investigaciones fueron relevantes y permitieron superar obstáculos. En ese momento se necesitaban 2500 ovarios de cerdas preñadas para obtener apenas un miligramo de progesterona. Marker encontró que en la raíz llamada “barbasco” por los nativos del este de México, había diez veces más cantidad de diosgenina, una sapogenina vegetal. Esa fue la llave para llegar a las progestinas. Russell Marker propuso una técnica que venía desarrollando y había denominado: Marker Degradation. Al mismo tiempo, en Alemania, Inhoffer realizó investigaciones con la etisterona, un derivado sintético de la progesterona, también obtenido a partir de algunos vegetales [4,6,7,29,30].

A mediados del siglo XX, Carl Djerassi, Luis Miramontes y George Rosenkranz anunciaron la elaboración de dos progestinas: noretisterona y noretinodrel [29,31]. La noretisterona es una 19-norprogesterona, también denominada noretindrona, diferente de la progesterona, con efecto adecuado luego de la administración oral, más resistente que la hormona natural e incluso capaz de frenar su producción endógena. Inicialmente se atribuyó la síntesis exclusivamente a Djerassi o a Rosenkranz. No obstante, se ha probado que la primera síntesis fue realizada por Miramontes cuando tenía 26 años de edad. Max Ferdinand Perutz, químico británico de origen austriaco, galardonado con el Premio Nobel de Química del año 1962, señaló que: “El 15 de octubre de 1951, el estudiante de química Luis Miramontes, trabajando bajo la dirección de Djerassi y el director del laboratorio Jorge Rosenkranz, sintetizó el compuesto llamado noretisterona en el laboratorio de investigación de Syntex”. El mismo Djerassi corroboró esta versión al afirmar: “De hecho, Miramontes fue quien sintetizó el compuesto por primera vez, la fecha quedó registrada en la página 114 del cuaderno personal de notas del laboratorio de Miramontes” [31]. El artículo científico en el que se reportó la síntesis, fue publicado por el Journal of the American Chemical Society y tiene a Miramontes como primer autor [32].

Russell Earl Marker nació el 12 de marzo de 1902 en Hagerstown, Maryland (Estados Unidos) y falleció el 23 de marzo de 1995 en Wernersville, Pensilvania (Estados Unidos). Botánico y químico. Inventó el sistema de octanaje cuando trabajaba en Ethyl Corporation. Se alejó de la industria petrolera y buscó la existencia de fuente de hormonas esteroides en diversas plantas. Entre 1939 y 1943 demostró que los compuestos vegetales llamados sapogeninas podrían ser utilizados como precursores para la síntesis de esteroides. Realizó interesantes trabajos en la química de los esteroides. Fundó varias empresas farmacéuticas, desde las

cuales comercializó la progesterona obtenida por sus métodos, una de ellas fue Syntex, que compitió con otras compañías en la búsqueda de un anticonceptivo que fuese eficaz por vía oral. <https://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/progesteronesynthesis.html>

Carl Djerassi nació el 29 de octubre de 1923 en Viena (Austria) y falleció el 31 de enero de 2015 a consecuencia de un cáncer hepático a los 91 años de edad en San Francisco (Estados Unidos). Austriaco de origen judío, químico, novelista, escritor prolífico y dramaturgo. Llegó a Estados Unidos como refugiado durante la Segunda Guerra Mundial. Por más de diez años investigó en México. Participó en el desarrollo de la progestina del primer anticonceptivo oral. Publicó más de 1200 artículos y siete monografías sobre esteroides, alcaloides, antibióticos, lípidos y terpenoides; suya es la patente del primer antihistamínico. Por la síntesis de la noretisterona recibió entre 1970 y 2005 más de una docena de medallas referentes a la ciencia y a la química. Desde 1986 publicó numerosos poemas y relatos cortos en revistas literarias. Varias de sus obras se estrenaron en Broadway, autor de dos autobiografías y de casi una veintena de libros de ciencia ficción. En 1991 el presidente Bush de los Estados Unidos le otorgó la Medalla Nacional de Tecnología e Innovación. Por casi cincuenta años fue profesor universitario y obtuvo más de treinta doctorados honoríficos. En el año 2005 la oficina del correo postal de Austria emitió un sello en su honor. Sus últimas publicaciones científicas datan del 2011, lo que permite señalar que escribió prácticamente hasta el final de su vida. [http://archivo.eluniversal.com.mx/img/2015/02/Cul/carl\\_pildora-movil.jpg](http://archivo.eluniversal.com.mx/img/2015/02/Cul/carl_pildora-movil.jpg)

Luis Ernesto Miramontes Cárdenas nació el 16 de marzo de 1925 en Tepic, Nayarit (México) y falleció el 13 de septiembre de 2004 en Ciudad de México, cuando contaba 79 años de edad. Siempre estuvo dedicado a la química: docente y miembro de muchas sociedades científicas. Su nombre está al lado de Pasteur, Edison, Bell, los hermanos Wright y otros, en el “USA Inventors Hall of Fame”. Su trayectoria incluye cerca de cuarenta patentes nacionales e internacionales en química orgánica, química farmacéutica, petroquímica y química de contaminantes atmosféricos.

Es extenso el listado de sus publicaciones escritas. En el artículo La industria de esteroides en México y un descubrimiento que cambiaría el mundo, publicado en el 2001, señaló: “El 11 de octubre de 1951, aislé en el laboratorio de investigación de Syntex los primeros cristales de noretisterona con la esperanza de haber encontrado un fármaco antiabortivo. El futuro demostró que logramos lo que la humanidad realmente necesitaba: un antiovlutorio. La noretisterona se patentó primero en México y después en todo el mundo. La patente norteamericana se concedió el primero de mayo de 1956. En 1960, Food and Drug Administration (FDA) aprobó la comercialización de la píldora y enseguida apareció Enovid®. Después salieron varios compuestos

similares, unos mejores que otros, pero la noretisterona se sigue empleando en todo el mundo, sobre todo en China. Syntex no pudo aprovechar plenamente su descubrimiento y patente, puede afirmarse que el pez fue demasiado grande para el pescador. Otras empresas aprovecharon el descubrimiento de Syntex". <https://i1.sndcdn.com/artworks-000125370047-s6bmwu-t500x500.jpg>

George Rosenkranz nació en Budapest (Hungría) el 20 de agosto de 1916, estudió química en Suiza y emigró a América para escapar de los nazis, nacionalizándose mexicano. Actualmente tiene 101 años de edad. Laboratorio Syntex, en México, atrajo a un grupo de jóvenes químicos orgánicos, incluidos Carl Djerassi y Luis Miramontes, aún desconocidos, para generar avances en la comprensión de los esteroides. Bajo la dirección de George Rosenkranz, Syntex desarrolló la progestina utilizada en la primera píldora anticonceptiva y sintetizó con éxito la cortisona. Rosenkranz es considerado pionero de la biotecnología, por lo cual fue galardonado en el año 2012 con el Premio al Patrimonio Biotecnológico, en reconocimiento a su importante contribución al desarrollo de la biotecnología a través del descubrimiento, la innovación y la comprensión pública. Además, se ha destacado como importante jugador de bridge, ocupando los primeros lugares en varios torneos mundiales. [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/72/George\\_Rosenkranz\\_crop\\_2013\\_13-2744-1\\_1247.jpg/220px-George\\_Rosenkranz\\_crop\\_2013\\_13-2744-1\\_1247.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/72/George_Rosenkranz_crop_2013_13-2744-1_1247.jpg/220px-George_Rosenkranz_crop_2013_13-2744-1_1247.jpg)

Del camino que se debía recorrer para hacer realidad una píldora anticonceptiva, el mismo Miramontes dijo: "Laboratorios Syntex no pudo proseguir con los estudios necesarios de la patente lograda, por carecer de investigación en el área médico-biológica y por no tener organización para la posterior comercialización internacional. Fueron científicos y médicos investigadores norteamericanos los que hicieron los estudios toxicológicos y clínicos en la Fundación Worcester, a fin de desarrollar una píldora anticonceptiva. Margaret Sanger y Catherine McCormick fueron a ver al doctor Gregory Pincus y pusieron sobre la mesa 180 000 dólares para ayudar a la fundación Worcester en Boston a realizar la investigación. El Dr. Pincus tuvo la fortuna de que tanto nosotros en Syntex como en Searle estábamos investigando progesteronas sintéticas, se le proporcionaron las sustancias para sus pruebas farmacológicas, que adelantó en conjunto con Min Chueh Chang en animales. Después, John Rock dirigió la investigación toxicológica y clínica, primero en Puerto Rico y en Haití en 6000 mujeres y después en los Estados Unidos en 10 000 voluntarias" [29,32,33].

Hoy día, John Rock, Min Chueh Chang y Gregory Pincus son reconocidos como los padres de la píldora anticonceptiva [4,6,7,8,29]. De ellos, Min Chueh Chang había confirmado en 1951 lo que previamente había señalado Makepeace en 1937: "La progesterona puede frenar la ovulación en conejas", ya conocía que la progesterona se inhibía en el tubo digestivo, mientras que

las progestinas conservaban actividad y efectividad por vía oral [34,35].

Por su parte John Rock, en 1954, fue el primero en administrar progestina a pacientes y sentenciaba que "administrar estrógeno/progestina era engañar al organismo, haciéndole creer que estaba en embarazo para que se detuviese la ovulación" [31,36]. Además, para enfrentar posiciones contrarias a la existencia de los anticonceptivos hormonales dijo: "La anticoncepción oral combinada es un método de planificación natural, ya que contiene hormonas que también están presentes en el cuerpo humano" [3,36]. En su primera evaluación administró a cincuenta mujeres por veinte días continuos el preparado, y observó que ninguna tuvo ovulación. Siete de las participantes quedaron en embarazo poco tiempo después de finalizado el estudio. Más adelante, John Rock sería el primero en denominar como la píldora, a la combinación estrógeno/progestina [31,36].

John Rock nació el 24 de marzo de 1890 y falleció el 4 de diciembre de 1984 a los 94 años de edad, en Peterborough (Estados Unidos). Especialista en fertilidad, obstetricia y ginecología, apasionado educador médico. En la Escuela Médica de la Universidad de Harvard enseñó obstetricia y ginecología por más de tres décadas. En los años treinta, en el Free Hospital for Women, de Brookline, Massachusetts, abrió la primera clínica donde enseñaba el método Ogino-Knaus. Fundador del Rock Reproductive Study Center. Uno de los pioneros de la fecundación in vitro. Su mayor logro fue la píldora anticonceptiva. Mientras sus colaboradores Gregory Goodwin Pincus y Min Chueh Chang trabajaban en el mecanismo de acción, él realizaba las pruebas clínicas.

Desde el inicio la píldora ocasionó polémica con la iglesia católica e intenso debate moral. Rock, que siempre se declaró católico practicante, rechazó las críticas en su libro *The Time Has Come*, asegurando que la píldora era una ayuda a la naturaleza y su uso coincidía con la teología católica. La biblioteca de la Universidad de Harvard tiene una importante colección de notas, documentos, fotografías y grabaciones de todo su proceso de investigación, es denominada "Colección Rock, John C. documentos personales y profesionales (1918-1983)". <https://collections.countway.harvard.edu/onview/files/fullsize/5d9c587877aff05e8a58cb1bb6a1076e.jp>

Gregory Goodwin Pincus nació en Woodbine, Nueva Jersey (Estados Unidos) el 9 de abril de 1903 y falleció el 22 de agosto de 1967 a los 64 años en Boston, Massachusetts (Estados Unidos). Biólogo e investigador. Uno de los inventores de la píldora anticonceptiva. Se graduó en la Universidad de Cornell, donde estudió ciencias y fundó una revista literaria. En 1927 adelantó maestría y doctorado en la Universidad de Harvard. Posteriormente fue a la Universidad de Cambridge en Inglaterra y luego al Kaiser Wilhelm Institute for Biology. En 1930 volvió a Harvard como instructor de fisiología

general, donde estudiaría biología hormonal, esteroides y una progestina sintética desarrollada en México por el químico Carl Djerassi. Alcanzó a producir fertilización in vitro en conejas en 1934. Sus experimentos relacionados con la partenogénesis produjeron un conejo que apareció en la portada de la revista *Look* en 1937. Participó en la fundación de Worcester Foundation for Experimental Biology en 1944, en la que realizó sus investigaciones sobre el funcionamiento del sistema reproductivo y las hormonas femeninas. En 1951, por decisión de Margaret Sanger, recibió una beca para comenzar investigaciones relacionadas con hormonas y anticoncepción. [http://www.discoveriesinmedicine.com/images/mdis\\_0000\\_0003\\_0\\_img0118.jpg](http://www.discoveriesinmedicine.com/images/mdis_0000_0003_0_img0118.jpg)

Min Chueh Chang nació el 10 de octubre de 1908 en Taiwan (República Popular China) y falleció el 5 de junio de 1991, en Worcester, Massachusetts (Estados Unidos) a los 83 años. Biólogo reproductivo. Conocido por su contribución al desarrollo de la píldora anticonceptiva oral combinada en la Fundación Worcester de Biología Experimental. La revista *Journal of Andrology*, en un número de 1992;13:587-589, publicó el artículo *Min Chueh Chang Experimentalist for Whom Perseverance, Cognitive Planning, and the Favoring Winds of Chance Paid Off*, en el que se recopiló lo más importante de su participación en las investigaciones sobre capacitación espermática, fertilización in vitro y en el desarrollo de la píldora anticonceptiva. [https://en.wikipedia.org/wiki/Min\\_Chueh\\_Chang#/media/File:MCChang.gif](https://en.wikipedia.org/wiki/Min_Chueh_Chang#/media/File:MCChang.gif)

Las pruebas de seguridad de la píldora como anticonceptivo no se podían llevar a cabo en Massachusetts (Estados Unidos), porque allí el apoyo a la anticoncepción era un delito, debido a la Ley Comstock que estaba vigente desde el siglo XIX. San Juan de Puerto Rico fue seleccionado como sitio de pruebas en 1956, ya que había 67 clínicas para el control de la natalidad. Por la necesidad de un gran estudio, Celso Román García, Edris Roushan y Rice-Wray Carson fueron designados como supervisores del primer estudio clínico sobre la píldora anticonceptiva oral, identificado como *The Rio Piedras Trials*. Los resultados fueron publicados en 1958 en la revista *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [5,36].

Edris Rice-Wray señaló: "Algunas mujeres experimentan efectos secundarios, si bien la píldora ofrece protección del cien por ciento contra el embarazo, tiene demasiados efectos secundarios". Las pruebas se ampliaron a Haití, México y Los Ángeles en Estados Unidos, donde un importante número de mujeres estuvieron dispuestas a probar la nueva forma anticonceptiva.

El primer anticonceptivo oral combinado fue denominado *Enovid*® (0.15 mg de mestranol y 9.85 mg de noretisterona en cada tableta), aprobado por la FDA en el año 1957 [4,8,36,37]. Desde 1960 los anticonceptivos orales combinados están presentes para el servicio de la humanidad [8,17].

Hershel Smith, en 1963, sintetizó el racemato de norgestrel gonano, modificando la estructura de la noretisterona; la primera síntesis total de una progestina. Poco tiempo después se aislaron sus dos isómeros biológicamente activos, resultando especialmente importante el levonorgestrel [38]. Posteriormente, desde el norgestrel se obtuvieron: desogestrel, norgestimato y gestodeno. El camino estaba trazado, seguiría un crecimiento fructífero en la búsqueda de nuevas progestinas, moléculas que debían ser cada vez más potentes, neutras en cuanto a efectos endocrinológicos y con bajo impacto negativo en el organismo femenino, pero conservando la potencia progestacional para generar reducción controlada y reversible en la ovulación [20].

### NATALIDAD Y PRESIÓN SOCIAL ARGUMENTADA

Un avance importante dentro del crecimiento y movilidad de la anticoncepción en la sociedad se presentó a finales del siglo XVIII e inicios del siguiente, cuando el clérigo anglicano y economista británico, Thomas Robert Malthus, en medio de una gran controversia, con multitudes a su favor y otras en contra, relacionó los métodos de control de la natalidad con los problemas futuros que afrontaría la sociedad por el rápido crecimiento poblacional. Este polémico pensador fue el primero en establecer conceptos y aspectos puntuales de demografía. Más adelante, en el siglo XIX, con el progreso inherente de la industrialización y el urbanismo en las sociedades occidentales, los métodos anticonceptivos tuvieron mayor difusión, sobre todo en Francia, Alemania e Inglaterra, y aun cuando seguían siendo privilegio de la clase social alta, se esbozaba ya cierta democratización [4,5,7,17,38].

Thomas Robert Malthus nació en Surrey (Inglaterra) el 13 de febrero de 1766 y falleció en Bath (Inglaterra) el 29 de diciembre de 1834. Clérigo, profesor, demógrafo, escritor, economista y controversial pensador. Es considerado el creador de la demografía. Escribió el documento *Ensayo sobre el principio de la población*, en él señaló que la población tiende a crecer en progresión geométrica, mientras que los alimentos solo aumentan en progresión aritmética, por lo que llegará un día en que la población será mayor que los medios de subsistencia, de no emplear medios preventivos. Ayudó proporcionando justificación filosófica para la investigación y desarrollo de los métodos anticonceptivos. Estableció una teoría de pensamiento: el malthusianismo. <http://www.fotoseimagenes.net/thomas-malthus>

En esa época, Francis Place, activista social y reformista inglés, enfatizó en la importancia social y económica de la planeación familiar. Place llamó la atención a los estadistas, a los líderes obreros, a los periodistas y a los ciudadanos influyentes sobre la necesidad de instrucción en anticoncepción. Al lado de prescripciones técnicas y médicas resaltó las bondades económicas relacionadas con la prevención de la pobreza y la elevación del nivel de vida

de las masas. Francis Place es considerado el verdadero fundador del movimiento para el control de la natalidad, ya que fue el primero en promover y adelantar una campaña entre las clases populares: difundiendo el conocimiento y las medidas preventivas del embarazo [5,6,29,38].

Francis Place nació el 3 de noviembre de 1771 en Londres y falleció en la misma ciudad el 1 de enero de 1854. Sastre y reformador radical. Considerado como malthusiano. En sus tiempos libres fomentó el uso de los métodos anticonceptivos. Su libro *Illustrations and Proofs of the Principles of Population* es sorprendente y muy controvertido. Place perteneció al club reformista London Corresponding Society. Estudió y debatió cuestiones sociales y económicas. La primera organización para el control de la natalidad con influencia nacional fue fundada en Inglaterra en 1877, como resultado de su pensamiento y actividades. Es en buena forma considerado el fundador de los movimientos para el control de la natalidad. <https://www.britannica.com/biography/Francis-Place>

La labor realizada por Malthus y Place impactó positivamente a la academia y a la sociedad de su época. Sus actividades, postulados y conceptualizaciones fueron importantes insumos que contribuyeron a la sensibilidad y movilidad social en aras de alcanzar los avances científicos que favorecieron la creación de la píldora anticonceptiva combinada y la anticoncepción hormonal en esencia reversible, haciendo realidad el viejo sueño de la esterilización hormonal. Todo lo concerniente a la píldora anticonceptiva — biológico o social —, es un hito en la historia de la medicina, puesto que cambió el rol y el desempeño de la mujer dentro de su realidad y en el contexto mundial [4,10,29,31].

El libro *Medical History of Contraception*, publicado en el año 1936 por NE Himes [39], explora de forma exhaustiva las señales históricas y antropológicas acerca del uso de la anticoncepción por muchas culturas. Viene a ser una respuesta reflexiva desde la sociología sobre un aspecto interesante en la historia de la medicina, como es la planificación familiar. “Los hombres y las mujeres siempre han aspirado tanto a la fertilidad como a la esterilidad, cada uno a su debido tiempo y en sus circunstancias elegidas”, declara el autor. En el libro son citados casi 1500 artículos publicados desde la antigüedad hasta 1930. Es un libro clásico y vigente que debe ser de interés para médicos y antropólogos. Los fenómenos políticos y económicos que siguieron a la Primera Guerra Mundial determinaron cambios sociales y mayor libertad de información, luego de lo cual el control de la natalidad encontró espacios de aceptación, pero después de superar elevada resistencia.

En Gran Bretaña, Marie Stopes, tras escribir el libro *El amor en el matrimonio*, recibió muchas cartas de mujeres que expresaban el temor a un posible embarazo. En respuesta publicó *La maternidad*

sabia y en 1921, en compañía de su esposo Humprey Verdon Roe, estableció la primera clínica móvil para la prestación de servicios anticonceptivos. Vieron en el control de la natalidad no solo aspectos eugenésicos y sociales, sino un espacio para seguir en su lucha por liberar a la mujer de la servidumbre de la gestación no deseada, fomentar la libertad, la satisfacción sexual y la maternidad jubilosa.

Marie Charlotte Carmichael Stopes nació en Edimburgo (Reino Unido) el 15 de octubre de 1880 y falleció a los 78 años de edad el 2 de octubre de 1948 por un cáncer de mama en Dorking (Reino Unido). Botánica, paleontóloga, curadora y escritora. Cinco biografías se han publicado de su vida. Aylmer Maude (1924): *The Authorized Life of Marie C. Stopes*. Aylmer Maude (1933): *Marie Stopes: Her Work and Play*. Keith Briant (1962): *Passionate Paradox: The Life of Marie Stopes*. Ruth Hall (1978): *Marie Stopes: a biography*. June Rose (1992): *Marie Stopes and the Sexual Revolution*.

[http://static.naukas.com/media/2013/11/Marie\\_Stopes\\_in\\_her\\_laboratory\\_1904.jpg](http://static.naukas.com/media/2013/11/Marie_Stopes_in_her_laboratory_1904.jpg)

A la muerte de la Dra. Marie Stopes, en 1956, el periódico *The Times* de Londres dijo que ella había transformado el pensamiento de una generación, al profundizar en de los aspectos físicos del matrimonio y del papel de los anticonceptivos en la vida conyugal [4,38]. Fue una mujer controversial que trató temas que aún son vetados y tabú, es señalada como uno de los pilares fundamentales en el movimiento a favor del aborto, de los derechos sexuales y reproductivos de las mujeres. Una estampilla de correo lanzada en Reino Unido en el 2008 para recordar su labor, todavía despierta posiciones encontradas [40,41,42].

Una segunda figura de importancia fue la enfermera norteamericana, hija de empobrecidos inmigrantes irlandeses, Margaret Sanger, mujer de gran visión y coraje personal, quien en el año 1926 recorría el mundo pregonando sus programas sobre una paternidad responsable como sólido cimiento de la unidad familiar, dentro de un adecuado control de la fecundidad. Ella acuñó el término control de la natalidad, que causó escándalo y le acarreó persecución policial bajo los cargos de indecencia y violación a la Ley Comstock, ley que había sido liderada por Anthony Comstock en 1870, que prohibía importar o enviar por correo cualquier tipo de dispositivo o información referente a la anticoncepción, utilizar métodos anticonceptivos o publicitarlos. No era permitido ni siquiera en los textos médicos [4,5,43,44].

En 1916 Sanger abrió la primera clínica para control de la natalidad en los Estados Unidos y un gran número de mujeres se acercaron en busca de los secretos para impedir nuevos embarazos. En varias oportunidades la clínica fue allanada por la policía y sus asistentes fueron detenidas. Se cuenta que al ser requerida en

un allanamiento por una mujer oficial de policía, Margaret le dijo: "Usted no es una mujer, es una traidora del género" [4,44].

Las detenciones y las condenas a la cárcel contribuyeron con su renombre, lo cual le facilitó continuar sus actividades en Estados Unidos y en Europa. Organizó en 1927 la Primera Conferencia Mundial de Población, con lo cual logró despertar conciencia al respecto. Sus aportes contribuyeron a que en 1936 la American Medical Association incorporara la anticoncepción dentro de la formación médica. Inauguró los servicios de planificación familiar en varios países y adelantó la Primera Conferencia Internacional de Planificación Familiar en Bombay en el año 1952, lugar en el que fundó la International Planned Parenthood Federation [Federación Internacional de Planificación Familiar] (IPPF), convirtiéndose en la primera presidente [4].

Dicha institución, aún activa, tiene entre otras finalidades: (a) promover la planificación familiar; (b) apoyar la investigación científica sobre la fisiología de la reproducción y la fertilidad; (c) procurar un equilibrio entre la población mundial, los recursos naturales y los beneficios sociales, económicos y culturales como requisito para elevar la calidad de la vida y salvaguardar la paz y la propia supervivencia del hombre [38].

Según la información presente en su página web, en el 2015, las organizaciones socias de la IPPF prestaron más de 31.5 millones de servicios en América y en el Caribe, evitaron más de dos millones de embarazos no planificados y facilitaron el acceso a una amplia gama de servicios que incluyen la anticoncepción, exámenes para la detección del cáncer de mama y el cáncer cervical, tratamiento del VIH y aborto seguro.

En el presente, las propuestas de Margaret Sanger continúan vivas en muchos países del mundo. En cuanto al hemisferio occidental, las organizaciones socias de IPPF recientemente han facilitado diecinueve cambios de políticas en salud sexual y reproductiva. La IPPF, en la segunda década del siglo XXI, trabaja en prácticamente todos los países de América y en otros continentes.

Margaret Sanger. Nació el 14 de septiembre de 1879 en Corning, Nueva York (Estados Unidos) y falleció a los 87 años de edad el 6 de septiembre de 1966 en Tucson, Arizona (Estados Unidos). Enfermera, activista, feminista. Realizó numerosos libros, folletos y publicaciones periódicas sobre el control de la natalidad y la educación sexual para las mujeres, además de dos autobiografías, una en 1931 y otra en 1951. Escribió el guion y dirigió la película documental en blanco y negro: "Birth Control", estrenada en los Estados Unidos en abril de 1917. De su trayectoria se han escrito cinco biografías. Lader L (1955): The Margaret Sanger Story and the Fight for Birth Control. Kennedy DM (1970): Birth Control in America: The Career of Margaret Sanger. Gray M. (1979): Margaret

Sanger: A Biography of the Champion of Birth Control. Chesler E (1992): Woman of Valor: Margaret Sanger and the Birth Control Movement in America. Jon Knowles (2009): Margaret Sanger - heroína del siglo XX. Fue una mujer controversial, continúa siendo una figura polémica en la historia de la planificación familiar y aún despierta posiciones encontradas. En el 2014, el dibujante Peter Bagge publicó: "La mujer rebelde: la historia de Margaret Sanger", en formato de cómic (historieta popular), a color y en cien páginas. <http://www.anb.org/articles/img/001701.jpg>

La tercera pionera fue Katharine Dexter McKornick, natural de Chicago (Estados Unidos) e hija de padres muy acaudalados, quien contrajo nupcias con Stanley McKornick, heredero de una de las más grandes fortunas de Norteamérica. Esta mujer financió con sus recursos actividades de planificación familiar, que para su época eran consideradas poco decorosas.

A principio de la década de los cincuenta del siglo XX, se reunió con Margaret Sanger y acordaron financiar los estudios que permitirían la fabricación de un anticonceptivo simple, barato y seguro. Para esa labor convocaron al biólogo Gregory Pincus, que en ese momento era autoridad mundial en el estudio de los óvulos de los mamíferos [38]. Ellas no sabían por dónde comenzar, sin embargo, Pincus sí tenía una idea muy clara.

Katharine comenzó a financiar la fundación de investigación de Pincus: The Worcester Foundation for Experimental Biology (WFEB). Las donaciones comenzaron con una suma inicial de US\$ 20 000, seguido por US\$ 100 000 anualmente y después US\$ 150 000 - US\$ 180 000, hasta su muerte en 1967. En suma, McCormick aportó casi US\$ 2 millones (más de US\$ 23 millones de hoy) para el desarrollo de la anticoncepción oral.

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos aprobó la venta de la nueva medicación en 1957 para los trastornos menstruales, mientras que la anticoncepción fue añadida a sus indicaciones en 1960 e inmediatamente anunciada al mundo como "la píldora".

Aparte del dinero, Katharine McCormick mantuvo el proyecto enfocado a través de su estrecho contacto con la WFEB y su habilidad para manejar conflictos de personalidad y egos excitables, mientras proporcionaba justificación social. Incluso después que la píldora fue aprobada, continuó financiando el laboratorio de Pincus y la investigación sobre diversas maneras para seguir mejorando el control de la natalidad. Fue esencial su participación para encontrar una fuente más fiable de control de la natalidad que los diafragmas cervicales o vaginales que eran la más importante tecnología de esa época [4,43,44]. Los investigadores respondieron al llamado social de Katharine

McCormick y Margaret Sanger, ofreciendo a la humanidad una de las estrategias farmacológicas de intervención más importante de la era moderna y tal vez, la pieza de mayor impacto dentro de la salud sexual y reproductiva.

Katharine Dexter McCormick nació el 27 de agosto de 1875 en Dexter, Michigan (Estados Unidos) y falleció el 28 de diciembre de 1967. Bióloga, filántropa, activista social y sufragista. Conoció a Margaret Sanger en 1917 y ese año se unió al Comité de las Cien, un grupo de mujeres que promovía la legalización del control de la natalidad. Frecuentemente traía clandestinamente de Europa diafragmas vaginales con destino a la clínica de Margaret Sanger. Se interesó por la endocrinología, creó la Fundación Neuroendocrina de la investigación en la Facultad de Medicina de Harvard y subsidió la revista *Endocrinology*. Con su fortuna personal financió la mayor parte de la investigación necesaria para desarrollar la primera píldora anticonceptiva. Después de su muerte en 1967, a los 92 años, con su testamento proporcionó US\$ 5 millones a la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford para apoyar a mujeres médicas, US\$ 5 millones a la Planned Parenthood Federation of America (PPFA) para financiar la Biblioteca Katharine Dexter McCormick en Nueva York, US\$ 1 millón para la Fundación Worcester con la solicitud de continuar los estudios en biología experimental. Katharine McCormick es un personaje de la novela de TC Boyle *Riven Rock* (1998), que se trata principalmente de la enfermedad mental de su esposo Stanley. Katharine Dexter McCormick fue introducida en el Salón de la Fama de Mujeres de Michigan (Estados Unidos) en el año 2000. [https://d267cvn3rvuq91.cloudfront.net/i/legacy/0311-mccormick-a\\_x582.jpg?sw=373](https://d267cvn3rvuq91.cloudfront.net/i/legacy/0311-mccormick-a_x582.jpg?sw=373)

Katharine murió en 1967 y Margaret Sanger un año antes, ambas vivieron el tiempo suficiente para ver el cambio que generó la píldora anticonceptiva en los derechos propios de la mujer y observaron el éxito medido en la eficacia para prevenir embarazos no deseados. Con la píldora anticonceptiva las mujeres adquirieron mayor autonomía sexual, personal y profesional que con cualquier otra propuesta, en cualquier otro momento de la historia de la humanidad. Este preparado transformó millones de vidas, cambió radicalmente costumbres y brindó nuevas oportunidades para las mujeres [1]. Solo dos años después del lanzamiento, más de un millón de norteamericanas tomaban anticonceptivos. Cinco años más tarde, la anticoncepción oral era la forma más popular de control de la natalidad en los Estados Unidos [2,5,28].-

### SESENTA AÑOS CON LA PÍLDORA

Cuando ya estaba disponible el Enovid®, Syntex firmó un acuerdo con la compañía Parke-Davis para comercializar noretisterona bajo el nombre de Norlutin®, para el tratamiento de los trastornos menstruales. Dicha farmacéutica se negó a presentar comercialmente una píldora anticonceptiva con la noretisterona de Syntex, en vista de que temía represalias a sus productos desde

la influyente oposición católica. La primera píldora fue introducida en el Reino Unido con el nombre de Conovid® en 1961. Solo hasta 1962, luego de un convenio de Syntex con Ortho Pharmaceutical fue introducida la segunda píldora anticonceptiva en los Estados Unidos, con el nombre de Ortho-Novum-10® (0.15 mg de mestranol + 10 mg de noretisterona). Posteriormente- ANTICONCEPTIVOS ORALES: Consideraciones Generales 51 te aparecerían píldoras con menor concentración de estrógeno y progestina; en 1964 Ortho-Novum-2® y Norinyl®, ambas con 0.10 mg de mestranol + 2 mg de noretisterona. Además Anovlar® (primera píldora anticonceptiva alemana) y Norlestrin® ambas con 50 µg de etinilestradiol + 2.5 mg de acetato de noretisterona [5,35,45]. Ese mismo año, la píldora anticonceptiva fue elegida por el Departamento de Patentes de los Estados Unidos de América como uno de los cuarenta inventos más importantes registrados entre 1794 y 1964 [46].

En 1965 se introdujo una píldora de 50 µg de estrógeno, la primera con régimen secuencial que tenía la progestina solo en las últimas tabletas del ciclo. En 1972 estuvo disponible la primera píldora con 30 µg de contenido estrogénico. Fueron Ortho Pharmaceutical y Syntex, las que simultáneamente en 1973, introdujeron en los Estados Unidos las primeras píldoras anticonceptivas de solo progestina o minipíldora, bajo los nombres de Micronor® y Nor-QD®, ambas contenían noretisterona a 0.35 mg en cada tableta. Posteriormente serían introducidas las minipíldoras de levonorgestrel, desogestrel y drospirenona, que se deben administrar diariamente sin pausas [30,47]. Luego, en 1979, las píldoras anticonceptivas combinadas habían cambiado en su aporte hormonal, el estrógeno se había reducido de 150 µg a 30 µg y la progestina de 10 mg a 0.15 µg. La píldora trifásica se comercializó en 1980 y aportaba menos del 1% de la dosis hormonal diaria que entregaba la píldora inicial usada veinte años antes [5,35,45].

En la primera década del siglo XXI comenzaron a estar disponibles las píldoras con drospirenona o dienogest, progestinas de diferentes orígenes químicos. No obstante, continuaban disponibles píldoras que incluían levonorgestrel, desogestrel, norgestimato, gestodeno o clormadinona. El creciente conocimiento del efecto de los componentes de la píldora en el organismo femenino permitió que continuase la reducción del contenido estrogénico: a 20 µg e incluso 15 µg de etinilestradiol.

También aparecieron píldoras con valerato de estradiol y 17-beta estradiol, con el objetivo de ofrecer menor riesgo de enfermedad venosa y mayor tolerabilidad [18,19,20,21,22,23,24]. Píldoras con menos de 35 µg de etinilestradiol en combinación con nuevas progestinas ofrecen hasta seis veces menor cantidad estrogénica que las primeras formulaciones y por tanto, menor presencia de efectos adversos relacionados con el estrógeno: náuseas, vómitos, pesadez abdominal y tensión mamaria, aunque potencialmente es menos eficiente el control del ciclo. Los anticonceptivos orales combinados que incluyen 50 µg o más de etinilestradiol en cada

tableta, no tienen espacio dentro de la actual anticoncepción oral [1,48].

Cuando las píldoras anticonceptivas contaban cuarenta años de existencia, llegaron esquemas de 24 tabletas activas y 4 días libres de píldora, diferentes al tradicional, las cuales se administraban 21 tabletas activas y se dejaban 7 días libres de píldora. El nuevo esquema denominado shorter pill-free interval, se deriva de las evaluaciones de Spona et al. [49], quienes aseveraron que a consecuencia de la reducción de la dosis del estrógeno, la supresión en la actividad ovárica era más segura con un régimen de tabletas superior a 21 días y acortando el intervalo libre de píldoras, cuando se utilizaba 20 µg de etinilestradiol + 75 µg de gestodeno. Igual señaló Bachmann et al. [50], al estudiar 20 µg de etinilestradiol + 3 mg de drospirenona.

Actualmente la comunidad está familiarizada con el envase de presentación farmacéutica de las píldoras anticonceptivas combinadas, un blíster rectangular o circular, compuesto de dos hojas, una plástica transparente con una cavidad en forma de ampolla en la que se aloja el producto, de tal forma que permite al tiempo presentarlo y protegerlo de los golpes. La otra es una lámina de diferente material que tiene impreso un calendario y una guía de consumo que se puede rasgar para retirar la tableta. No obstante, cuando empezó a estar disponible la anticoncepción oral, la píldora no estaba envasada de esa manera.

La primera píldora anticonceptiva llegó al mercado en una botella de vidrio con las tabletas sueltas, como cualquier otra medicación. Una divertida historia que tuvo lugar en Illinois (Estados Unidos) está detrás del cambio que se llevó a cabo para tener la presentación actual. En 1961 David y Doris Wagner, una pareja de mediana edad con cuatro hijos, no deseaban más embarazos y estaban interesados en utilizar la nueva píldora. Doris recibió con una receta las píldoras que estaban alojadas en la botella de cristal. Las instrucciones señalaban que se debía comenzar en el quinto día menstrual y tomar una todos los días durante veinte días, seguido de una pausa de cinco días para la menstruación. Si no recordaba haber tomado la tableta de ese día, debía sacar las tabletas de la botella, contar las que quedaban y restar del número original. Ellos consideraron que la presentación no era adecuada para la toma correcta. David, ingeniero mecánico, decidió crear un empaque.

El prototipo de Wagner estaba hecho de dos discos de plástico transparente, unidos por un broche de presión. En el disco inferior estaban las veinte tabletas sobre un calendario, mientras el superior tenía un agujero perforado y podía ser girado sobre el primero, para exponer cada día la tableta correspondiente. Wagner realizó una patente e intentó convencer a varias empresas farmacéuticas sobre las bondades del empaque. De una u otra manera le dijeron que no se necesitaba un envase especial o llamativo para realizar

el control de la natalidad y su diseño fue rechazado [51]. Tiempo después de que una compañía rechazara el diseño del envase a Wagner, la misma lanzó su primera píldora anticonceptiva en un envase plástico circular, con un dial que se movía para revelar la píldora siguiente y lo denominaron Dial-pak. Por ser familiar para Wagner, amenazó con un pleito legal y en diciembre de 1964 firmó un acuerdo para recibir sus regalías [51]. El diseño se fue convirtiendo en sensación y se cambió la percepción de la industria farmacéutica. Como la píldora anticonceptiva es una prescripción para mujeres sanas, un envase que la presentase no como medicina sino como un elemento personal y cotidiano, comenzó a ser fundamental y la mejor propuesta fue, y ha sido hasta el presente, el disco de Wagner.

Sesenta años han transcurrido desde su introducción y los anticonceptivos orales combinados continúan disponibles [30,50,52,53]. Los riesgos inherentes al uso deben sopesarse con los del embarazo no deseado, especialmente en zonas de elevada mortalidad materna. El riesgo de muerte por la píldora es menor que el riesgo de mortalidad causada por el embarazo, cualesquiera que sean las edades o países analizados [54]. La píldora anticonceptiva combinada, así como sus componentes están entre los preparados farmacéuticos más estudiados, su impacto favorable en la salud, la economía y las condiciones sociales no tienen discusión. La anticoncepción combinada oral es un hito en la historia de la medicina y de la humanidad, abrió camino para el desarrollo de la anticoncepción hormonal y la medicina reproductiva [1].

Hoy día, en la segunda década del siglo XXI, es posible administrar preparados hormonales, combinados o de solo progestina, con fines de anticoncepción por vía parenteral, parche transdérmico, implante subcutáneo, endoceptivo uterino o anillo vaginal. En un estudio realizado en el año 2012, en la Universidad de Princeton, estimaron el uso de anticonceptivos orales combinados por 12 279 mujeres norteamericanas con edades entre 15-44 años, en este se encontró prevalencia de uso del 17%. El 67% eran usuarias de píldoras de 30 µg o más de estrógeno, mientras que el 33% utilizaba las de menos de 30 µg. El 60% prefería monofásicos, el 88% regímenes tradicionales 21/7 y el 12% usaba ciclo extendido [55].

Hace cien años, Ludwig Haberlandt, mientras realizaba experimentos en conejas, señaló que era viable la anticoncepción hormonal. Aunque fue atacado y perseguido por la sociedad de su época, defendió hasta su muerte el concepto de la esterilización hormonal [10,56].

La píldora es el método más popular para regular la fertilidad en muchos países y se considera que millones de mujeres en el mundo son usuarias de los anticonceptivos orales combinados [1,2]. No obstante, así como sucedía entre los pueblos primitivos, el aborto provocado, legalizado o en condiciones de riesgo, se ha convertido

en un desfavorable recurso utilizado con el afán de controlar la natalidad [52,57,58,59]. Pese a todo, aún hay fuerzas que se resisten a aceptar el uso rutinario de los métodos modernos de planificación familiar; hay barreras y necesidades no satisfechas.

Lo más desafortunado es que persisten las sugerencias folclóricas que a todas luces son ineficientes o riesgosas, y son tenidas en cuenta especialmente por la población más vulnerable [52,53]. Los entes encargados de la atención sanitaria y los profesionales de la salud deben estar suficientemente informados sobre la anticoncepción. Las mujeres y sus parejas necesitan ser ilustrados de forma adecuada sobre la planificación familiar para un adecuado control de la natalidad según sus expectativas y proyectos de vida [30,48]. La anticoncepción hormonal tiene plena vigencia, la vía oral es una ruta disponible y hace parte de la medicina actual.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Cleland J, Conde-Agudelo A, Peterson H, et al. Contraception and health. *Lancet*. 2012;380:149-156.
- Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;27:3-12.
- Edwards L. An update and oral contraceptive options. *Formulary*. 2004;39:104-121.
- Cagnacci A, Ferrari S. Evolution and future of contraception. *Minerva Ginecol*. 2010;62(4):303-317.
- O'dowd MJ, Philipp EE. *The History of Obstetrics and Gynecology*. Parthenon Publishing Group. England. 1994.
- Zabaleta A. *Breviario de la anticoncepción oral*. Cartagena. 1974.
- Jácome A. *Historia de las hormonas*. Academia Nacional de Medicina. Prismagraf. Bogotá. 2008.
- Monterrosa A. *Anticoncepción hormonal*. EN: Caraballo J, Parra E, Taylor H. *Memorias del 1º Curso de actualización en Ginecología y Pediatría*. Imprenta U. de Cartagena. Cartagena. 1994.
- Rubio-Lotvin B. *Hormonas en ginecología*. Marketing y publicidad de México. Mexico. 1996.
- Haberlandt L. *Die hormonale Sterilisierung des weiblichen Organismus*. 1931. [Accedido septiembre-4-2017] Disponible: [http://bib.muvs.org/sites/default/files/nainuwa\\_pdf/mvs\\_004049.pdf](http://bib.muvs.org/sites/default/files/nainuwa_pdf/mvs_004049.pdf).
- Haberlandt E. Ludwig Haberlandt - A pioneer in hormonal contraception. *Wien. Klin. Wochenschr*. 2009;121(23-24):746-749.
- Djerassi C. Ludwig Haberlandt "Grandfather of the Pill". *Wien. Klin. Wochenschr*. 2009;121(23-24):727-728.
- Fitch CD. In memoriam: Edward A. Doisy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(5):1094-1095.
- Djerassi C. Chemical birth of the pill. *AJOG*. 2006;194(1):290-298.
- Inhoffen HH, Logemann W, Hohlweg W, Serini A. Untersuchungen in der sexualhormon-Reihe. *Chem Ber*. 1938;71:1024-1032.
- Inhoffen HH, Hohlweg W. Neue per os-wirksame weibliche Keimdrüsenhormon-Derivate: 17-Aethinyl-oestradiol und Pregnen-in-on-3-ol-17. *Naturwissenschaften*. 1938;26(6):96-99.
- Sánchez-Torres F. *La anticoncepción*. EN: Ciencia y reproducción humana. Empresa Editorial Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. 1991.
- Nappi RE, Serrani M, Jensen JT. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature. *Int J Womens Health*. 2014;6:711-718.
- Petraglia F, Parke S, Serrani M, Mellinger U, Römer T. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;125(3):270-274.
- Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side effects. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;11. CD004861.
- Nelson A, Parke S, Mellinger U, Zampaglione E, Schmidt A. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing estradiol valerate/dienogest: results from a clinical study conducted in North America. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(3):204-210.
- Serup J, Bostofte E, Larsen S, et al. Effectivity and acceptability of oral contraceptives containing natural and artificial estrogens in combination with a gestagen. A controlled double-blind investigation. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1981;60:203-206.
- Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrol acetate and 17 $\beta$ -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2011;16:430-443.
- Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, et al. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, norgestrol acetate and 17  $\beta$  estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. *Human Reproduction*. 2011;26:1338-1347.
- Sitruk-Ware R, El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric*. 2013;16(Suppl 1): 69-78.
- Allen WM, Reynolds SRM. Physiology of the Corpus Luteum. *Am. J Obstet Gynecol*. 1935;30(3):309-318.
- Allen WM. *Memories of my life with progesterone*. *Am J. Obstet Gynecol*. 2005;193(4):1575-1577.
- Edgren RA. *Memoir. The Beginning of Oral Contraceptives*. *Endocrinology*. 1991;129(3):1144-1145.
- Miramontes L. La industria de esteroides en México y un descubrimiento que cambiaría el mundo. *Rev. Soc. Quím. Méx*. 2001;45(3):102-104.
- Meldrum M. The art of medicine women making contraceptive choices in 20th-century America. *Lancet*. 2012;380:102-103.
- Djerassi C. *This Man's Pill: Reflections on the 50th Birthday of the*



- Pill. Oxford University Press. 2001. [Accedido septiembre-4-2017] Disponible: <https://www.amazon.com/This-Mans-Pill-Reflections-Birthday/dp/0198606958>
32. Miramontes L, Rosenkranz G, Djerassi Carl. Steroids. XXII. The synthesis of 19-norprogesterone. *J. Am. Chem. Soc.* 1951;73(7):3540-3541.
  33. Marks LV. *Sexual Chemistry: A history of the contraceptive Pill.* Yale University Press. 2001. [Accedido septiembre-4-2017] Disponible: <https://www.amazon.co.uk/Sexual-ChemistryHistory-Contraceptive-Pill/dp/0300167911>
  34. Speroff J. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* Sixth Edition. Lippincott Williams & Wilkins.1999.
  35. Robertson WH. *An illustrated history of contraception.* Parthenon Publishing Group. England. 1990.
  36. Pincus G, Rock J, Garcia CR, et al. Fertility control with oral medication. *Am J Obstet Gynecol.* 1958;75:1333-1346.
  37. Petterson CM. Progestágenos, antagonistas de la progesterona y mandrógenos: síntesis, clasificación y uso. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.* 1995;4:783-790.
  38. Monterrosa A. *Anticoncepción oral en perspectiva.* Ediciones la Pupa. Cartagena. 2005.
  39. Himes NE. *Medical history of contraception.* 1936. [Accedido septiembre-4-2017] Disponible: <https://www.amazon.com/Medical-History-Contraception-Norman-Edwin/dp/0805202463>
  40. Taylor L. The unfinished sexual revolution (Marie Stopes). *Journal of Biosocial Science.* 1971;3(4):473-492.
  41. Simms M. Marie Stopes. Memorial Lecture. The compulsory pregnancy lobby then and now. *J Royal College of General Practitioners.* 1975;25(159):709-719.
  42. Hall LA. The Stopes collection in the Contemporary Medical Archives Centre at the Wellcome Institute for the History of Medicine. *The Society for the Social History of Medicine Bulletin*1983;32:50-51.
  43. Siegel E. How the pill became a lifestyle drug. *The Pharmaceutical Industry and Birth Control in the United States Since 1960.* *Am J Public Health.* 2012;102:1462-1472.
  44. Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010;15(Suppl-2):S12-S-18.
  45. Gunn ADG. *Oral contraception in perspective. 30 years of clinical experience with the pill.* Parthenon Publishing Group. England. 1987.
  46. United States Patent office. US 2744122. Patente de la progestina noretisterona. Fecha de publicación 12 de noviembre de 1952. [Accedido septiembre-4-2017]. Disponible: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c8/Miramontes\\_patent.jpg/757px-Miramontes\\_patent.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/c/c8/Miramontes_patent.jpg/757px-Miramontes_patent.jpg)
  47. Monterrosa-Castro A. Anticonceptivos orales de solo progestina. *Rev Col Obste Ginecol.* 2006;57(1):45-53.
  48. Kaunitz AM. Enhancing oral contraceptive success: the potential of new formulations. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(suppl):S23-S29.
  49. Spona J, Elstein M, Feichtinger W. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception.* 1996;54(2):71-77.
  50. Bachmann G, Sulak P, Sampson-Landers C, et al. Efficacy and safety of a low dose 24-day combined oral contraceptive containing 20ug etinilestradiol and 3mg drospirenone. *Contraception.* 2004;70:191-198.
  51. United States Patent office. Medication dispensing means. US 3143207. Inventor: David P. Wagner. Tipo de publicación: concesión. Fecha de publicación: 4 de agosto de 1964. [Accedido septiembre-4-2017]. Disponible: <http://www.google.tl/patents/US3143207>
  52. King H. [Reviewed]: Eve's herbs: a history of contraception and abortion in the West. *Med Hist.* 1998;42(3):412-414.
  53. Biller PPA. Birth-Control in the West in the Thirteenth and Early Fourteenth Centuries. *Past & Present.* 1982;94:3-26.
  54. American College of Obstetricians and Gynecologist. Hormonal contraception. ACOG technical bulletin Nº. 198/October 1994. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;48(1):115-126.
  55. Hall K, Trussell J. Types of contraceptives used by US women. *Contraception.* 2012;86:659-665.
  56. Simmer HH. On the history of hormonal contraception I. Ludwig Haberlandt (1885-1932) and his concept of "hormonal sterilization". *Contraception.* 1970;1(1):3-27.
  57. Riddle JM. *Eve's herbs: a history of contraception and abortion in the West.* Harvard University Press, Cambridge. 1997.
  58. Riddle JM. *Contraception and abortion from the ancient world to the renaissance.* Harvard Univ. Press, Cambridge. 1992.
  59. Riddle JM, Estes JW. Oral Contraceptives in Ancient and Medieval Times. *American Scientist.* 1992;80(3):226-233.

Para uso exclusivo del profesional.

# Ginna®

Nitrato de Fenticonazol

Alivia desde el primer día

Tubo con 40g.  
7 aplicadores





# CUANDO INICIAR, CUANDO INTERRUMPIR Y CUANDO TERMINAR LA THM.

*Prof. Dr. Italo Campodonico Garibaldi*

Resumen.- La historia moderna de las terapias hormonales de la menopausia (THM) comienza en los Estados Unidos, durante la década de los cuarenta del siglo pasado, al confirmarse los beneficios de los estrógenos sobre el síndrome climatérico y al disponerse, en gran escala, de estrógenos conjugados (E.C.), obtenidos de la orina de yeguas preñadas, activos por vía oral (USA). En Europa, en forma más o menos simultánea, se comienza a utilizar con el mismo objetivo, el recientemente sintetizado 17 beta estradiol (Alemania)

Desde entonces la prescripción de THM ha sufrido permanentes altibajos, alternado períodos de gran euforia con períodos de profunda negación.

Nuestras pacientes tienen acceso a las más variadas fuentes de información y nos exigen aclarar sus dudas y temores. Debemos compartir con ellas nuestras certezas e incertidumbres, privilegiando nuestra experiencia clínica.

La THM ha sido, es y seguirá siendo una prescripción controvertida y polémica. No se debe perder de vista, sin embargo, que la prolongación de la vida más allá de la menopausia es, en parte también, un hecho artificial con consecuencias deletéreas para la salud de la mujer.

Solo artificialmente y lo más probable utilizando terapias hormonales podremos compensar el hipostrogenismo y promover una vejez digna y saludable a nuestras mujeres.

Summary .- The modern history of menopausal hormonal therapies (MHT) begins in the United States, during the 1940s, when the benefits of estrogens on the climacteric syndrome were confirmed and when estrogens became available on a large scale, conjugated estrogens (CE), obtained from the urine of pregnant mares, orally active. In Europe, more or less simultaneously, the recently synthesized 17 beta estradiol (Germany) was being used for the same purpose. Since then, the prescription of MHT has suffered constant ups and downs, alternating periods of great euphoria with periods of profound refusal. Our patients have access to the most varied sources of information and require us to clarify their doubts and fears. We must share with them our certainties and uncertainties, privileging our clinical experience. MHT has been, is, and will continue to be a controversial prescription. It should not be forgotten, however, that hormonal prolongation of life beyond menopause is, in part, also an artificial event with deleterious consequences for women's health. Only artificially and most likely using hormonal therapies can we compensate the hypostrogenism and promote a suitable and healthy old age to our women.

I.- Introducción.- Hacia fines de la década de los ochenta del siglo pasado la prescripción de terapias hormonales de la menopausia (THM) era considerada una verdadera panacea para las mujeres climatéricas. Se preconizaba indicarla "para toda la vida", ya que además de sus efectos beneficiosos sobre el síndrome climatérico permitía prevenir una importante cantidad de patologías, destacando su notable efecto sobre la reducción de la morbi mortalidad cardiovascular,, además de efectos positivos sobre la demencia y la osteoporosis.

Era frecuente que las mismas mujeres solicitaran su indicación para asegurar una mejor calidad de vida presente y durante su vejez. La prescripción de THM crecía progresivamente en todo el mundo y primaba el mayor optimismo. Sus efectos beneficiosos sobre el aparato vascular y disminución de la mortalidad ,

- Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina Universidad de Chile. 1981
- Director Departamento de Obstetricia y Ginecología. Campus Oriente Facultad de Medicina. Universidad de Chile 1992 - 2014.
- Miembro fundador y primer Presidente de Sociedad Chilena de Climaterio y Menopausia 1991-95
- Miembro fundador y Presidente Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia FLASCYM (2002-2005).
- Presidente Honorario FLASCYM
- PROFESOR EMERITO de la UNIVERSIDAD de CHILE 2016

avalados por numerosos estudios observacionales constituirían la “guinda de la torta”.

El estudio WHI. Lo mejor es enemigo de lo bueno.- Para satisfacer los postulados de la “Medicina basada en la Evidencia” era necesario un estudio clínico, prospectivo, con un número suficiente de voluntarias, doble ciego y aleatorizado contra placebo, que confirmara definitivamente los efectos protectores cardiovasculares de las THM. Para tal efecto se diseñó el RCT - randomized clinical trial - (estudio clínico aleatorizado) denominado Women’s Health Initiative, en el que participaron alrededor de 50 clínicas universitarias norteamericanas, que incorporaron 16608 mujeres posmenopáusicas con útero intacto, que recibieron en forma aleatorizada un placebo o estrógenos conjugados equinos (E.C.) 0.625mg. más acetato de medroxiprogesterona (MPA) 2.5mg en forma combinada continua y otro brazo que reclutó un total 10739 mujeres histerectomizadas, que recibieron solo el EC o placebo

El 17 de Julio del 2002, se desencadena la “tormenta : en cielo estrellado”, al publicarse los resultados iniciales del estudio WHI, que debió ser cancelado prematuramente debido a que, contra lo esperado, la combinación E.C + MPA aumentaba, en forma significativa, el riesgo de enfermedad coronaria, así como también los de accidente vascular encefálico,, tromboembolismo venoso y cáncer de mama (JAMA 2002;288:321-33). Estos alarmantes resultados fueron entregados simultáneamente a los medios de comunicación alcanzando una amplia difusión y el pánico cundió a nivel mundial.

Pocos meses después, a fines del año 2002, dos de las principales sociedades científicas norteamericanas relacionadas con el tema, tales como el (ACOG) American College of Obstetrics and Gynecology y la (NAMS) North American Menopausal Society), reaccionaron temerosas y elaboraron normas restrictivas en relación a las indicaciones y prescripción de la THM, poniendo mayor énfasis en sus riesgos que en sus eventuales beneficios.

Mencionamos las principales advertencias y limitaciones, que cada una de estas sociedades elaboró como recomendaciones para sus miembros: “El tratamiento de los síntomas vasomotores y urogenitales : constituyen la principal razón para indicar THM”. - “Las mujeres que tomen estrógenos por esta causa deben utilizar las menores dosis posibles y conocer muy bien los riesgos que implica” .;“La THM debe limitarse a la menor duración posible consistente con los objetivos del tratamiento ;“El empleo a largo plazo de THM en mujeres asintomáticas debe suspenderse”. ;“Para la prevención de osteoporosis se dispone de otras terapias;“Las pacientes que decidan continuar con THM deben comprender perfectamente los riesgos asociados y la existencia de alternativas “

Como consecuencia: ¡Todo el mundo entra en pánico contra las hormonas! Los medios de comunicación denostaban su uso, las

usuarias temerosas y nosotros como especialistas desorientados e inhibidos para indicarlas

Como entender los inesperados resultados del estudio WHI ?  
.-Entre los requisitos de incorporación al estudio se precisaba que las voluntarias debían ser mujeres posmenopáusicas , sanas y curiosamente sin sintomatología climatérica. ¡Resulta increíble! La razón que adujeron los epidemiólogos que diseñaron el estudio fue que si se administraba el tratamiento a mujeres con sintomatología vasomotora esta mejoraría , en comparación al grupo placebo, con lo que se perdería el doble ciego del estudio ??

Producto de esta limitante la edad promedio de las voluntarias incorporadas al estudio fue de 63.3 años, con un 66% mayores de 60. Coincidentemente el 64% tenía más de 10 años transcurridos desde la instalación de la menopausia. Además un 36% eran hipertensas, 64% obesas o con sobrepeso y 50% fumadoras actuales o pasadas

En nuestra práctica clínica es excepcional que iniciemos THM después de los 60 años; lo habitual es que la indiquemos en mujeres perimenopáusicas, más jóvenes , con sintomatología climatérica y deterioro de su calidad de vida

Sucesivos re-análisis de los datos del estudio WHI y diversas publicaciones más recientes están permitiendo modificar las estrictas normas que nos limitaron por casi 20 años.

A continuación una somera revisión de los riesgos más relevantes de acuerdo a los resultados del WHI y el actual “estado del arte”: En relación a enfermedad coronaria los resultados del estudio WHI mostraron un riesgo relativo (RR) global de 1.27. Sin embargo, al estratificar el universo de acuerdo a los años transcurridos desde la menopausia se observó que el riesgo dependía del momento de iniciar la terapia. En el grupo de mujeres que iniciaron con menos de 10 años desde la menopausia el RR fue de solo 0.89; entre 10 y 19 años R.R. fue de 1.22 y en > 20 años fue de 1.71

En el brazo de mujeres histerectomizadas que recibieron estrógenos conjugados exclusivos el RR para enfermedad coronaria fue de 0.91, destacando el sub grupo de 50-59 años de edad, en que se observó una reducción significativa del RR 0.65

El riesgo coronario depende entonces del momento de inicio de la terapia hormonal , pudiendo ésta ser cardioprotectora si se inicia precozmente alrededor de la menopausia y perjudicial si se inicia tardíamente ,con vasos ya dañados , como resultó ser el caso del estudio WHI , la llamada “ventana de oportunidades”. Publicaciones recientes confirman que el estradiol iniciado oportunamente , sea por vía oral o transdérmica , reduce significativamente la mortalidad coronaria y por todas las causas .

El riesgo de accidente vascular cerebral (AVC) se relaciona con la edad de la mujer, siendo un evento de ocurrencia excepcional antes de los 60 años de edad, se emplee o no THM. El inicio de THM en mujeres menores de 60 años no ha demostrado efectos favorables sobre el riesgo de AVC, el que sí se va incrementando con la edad y con dosis más altas. El aumento del riesgo de AVC isquémico se relaciona con la administración oral, la vía transdérmica no lo incrementa en absoluto

El tromboembolismo venoso (TEV) es el efecto adverso más importante de los estrógenos orales en mujeres postmenopáusicas. En el clásico estudio de las Enfermeras el RR global para cualquier tipo de THM fue en promedio de 2.1. Se observó aumento del riesgo al iniciar la terapia en mujeres mayores y en menor grado, con la administración combinada continua. Por el contrario los estrógenos transdérmicos no aumentan en absoluto el riesgo de TEV

Cáncer de mama. En el brazo E.C + MPA del estudio WHI el RR para cáncer de mama fue de 1,26. Sin embargo, en el grupo de las mujeres histerectomizadas que recibieron E.C. exclusivos el RR fue de solo 0.77, en el límite estadístico para un efecto protector. Lo que apunta a que el agregado de medroxiprogesterona sería responsable del aumento del riesgo. La progesterona micronizada y la dehidrogesterona, utilizadas en forma secuencial junto a estrógenos percutáneos se asocian a un mejor perfil de riesgo. Concluyentes al respecto los resultados del estudio de cohorte E3N-EPIC que incluyó un total de 54.548 mujeres francesas, con edad promedio 52.8 años, el RR fue 1.1

El sobrepeso y el exceso de alcohol son factores de riesgo para cáncer de mama mucho más importantes que cualquier forma de THM

Los principales beneficios reportados en ambos brazos del estudio WHI fueron una reducción significativa de las fracturas osteoporóticas y del cáncer de colon. El diseño tan deficiente del estudio no permitió evaluar el efecto de la THM sobre sintomatología climatérica, ni calidad de vida que son las indicaciones que privilegiamos

THM. Estado del arte. Año 2020.- Durante los últimos años la mayoría de las sociedades internacionales, relacionadas con la menopausia, inclusive FLASCYM, han actualizado periódicamente sus recomendaciones e indicaciones de uso de THM

Recomendaciones para la prescripción de THM

Iniciar en mujeres:

- Menores de 60 años o con menos de 10 años de menopausia, que deseen utilizar THM.
- Con sintomatología moderada a severa, que afecte su calidad de vida.
- Sin patologías que la contraindiquen
- Privilegiar estrógenos transdérmicos

- Progesterona micronizada o progestinas no MPA
- Terapias secuenciales o combinadas continuas?
- Terapias individualizadas
- Duración de la terapia

Dosis bajas de estrógenos, equivalentes a E.C. 0.625 mg/día y aun menores, administradas por cualquier vía, pueden resultar suficientes para el alivio de los síntomas vasomotores y evitar pérdida de masa ósea. De preferencia indicamos estrógenos transdérmicos porque permiten a las mujeres adaptar la dosis de acuerdo a la sintomatología y además tendrían menos efectos colaterales, en especial en relación a TEV

En mujeres con útero intacto y con el objetivo de proteger al endometrio es necesario agregar una progestina. Nosotros privilegiamos el agregado secuencial de la progestina con lo que se presentan sangrados cíclicos o amenorrea. Con los esquemas combinados continuos se pretende la atrofia endometrial y la subsecuente amenorrea; sin embargo, un buen número de mujeres, en especial aquellas con menopausias recientes, es frecuente que presenten durante los primeros meses de administración sangrados irregulares, inesperados que pueden provocar inquietud y requerir de estudios más invasivos. En mujeres con menopausia instalada y patología mamaria benigna o antecedentes familiares de cáncer de mama una buena alternativa es utilizar tibolona, ya que no prolifera el epitelio mamario, ni aumenta la densidad mamográfica

II.- Cuando iniciar / indicar la TRH. IIa) Climaterio premenopáusico :- Alrededor de 10 años antes que se instale la menopausia, es decir, aun durante la edad fértil, algunas mujeres comienzan a experimentar molestias tales como :: síntomas vasomotores, síntomas urogenitales, depresión, ansiedad, dolores articulares, primeras manifestaciones de la claudicación ovárica y del progresivo déficit estrogénico. Además durante este período también son frecuentes los trastornos menstruales, alternando ciclos ovulatorios regulares con ciclos irregulares de diferente duración, episodios de amenorrea y/o menometrorragias, todos ellos expresión de ciclos anovulatorios ó con fase lútea corta o insuficiente asociados con endometrio de tipo proliferativo o hiperplásico (falla progestativa).

En un estudio publicado en Alemania en 1977 por Döring y Kaiser, en el que nos correspondió colaborar, estudiamos las características de los ciclos menstruales de mujeres de diferentes grupos etarios. Durante la edad reproductiva, entre los 26 y los 40 años, predominaban los ciclos ovulatorios bifásicos normales que constituyeron más del 90% del total. A medida que la edad avanza tienden a presentarse con mayor frecuencia ciclos con fase lútea corta o insuficiente o definitivamente anovulatorios;.. Los objetivos terapéuticos durante este período inicial de la transición menopáusica deben considerar: a) Restablecer el equilibrio estro-progestativo, b) Regular los ciclos; c) Protección endometrial; d)

Protección ósea; e) Frenación central (síntomas vasomotores, etc.) y f) Anticoncepción eficaz.

Para el tratamiento de la insuficiencia lútea y regulación de los ciclos indicamos progestinas, como (por ej. dihidrogesterona 20mg., nomegestrol acetato 5mg. ó progesterona micronizada 100mg. durante 10 días cada mes, comenzando el día 16 del ciclo). Otra alternativa es utilizar anticonceptivos orales combinados (ACOs) conteniendo idealmente valerato de estradiol.

Si la mujer no desea o no requiere anticoncepción hormonal y presenta sintomatología relacionada con hipoestrogenismo se puede iniciar desde ya THM. No es necesario esperar hasta el cese definitivo de los sangrados menstruales para indicar estrógenos. En mujeres con útero considerar siempre el agregado secuencial de progestinas

IIb) Cuando iniciar / indicar la TRH. Peri- y postmenopausia

El temor de las pacientes y de muchos médicos a no emplear THM, como consecuencia de los catastróficos resultados del estudio WHI, perjudicó a muchas mujeres las que en forma innecesaria, sufrieron síntomas severos junto a un deterioro de su calidad de vida, lo que se pudo evitar utilizando una THM oportuna y adecuada.

El empleo de THM para fomentar la salud de mujeres peri y postmenopáusicas debe formar parte de una estrategia global que considere además, y prioritariamente, recomendaciones sobre un estilo de vida sano y medidas de prevención de otras patologías crónicas

Debe tenerse en cuenta que la THM no constituye una prescripción única que se indica a una mujer ideal estándar. Por el contrario, incluye una amplia gama de productos hormonales, utilizados en diferentes dosis, vías y esquemas de administración. Durante la primera consulta es fundamental darnos el tiempo suficiente para educar a la mujer y entregarle una información detallada sobre los beneficios, riesgos y contraindicaciones de la THM. La adecuada consejería va a permitir a la mujer tomar una decisión informada respecto a si utilizar THM y al médico prescribirla en forma individualizada teniendo en consideración sus características y expectativas personales

Beneficios de la THM (2020): La TRH sigue siendo la terapia más específica y efectiva para aliviar los síntomas vasomotores y para prevenir o tratar la atrofia urogenital. - Previene la pérdida ósea asociada con la menopausia disminuyendo la incidencia de fracturas osteoporóticas. Tiene beneficios sobre el tejido conectivo, piel, articulaciones y discos intervertebrales, inclusive la saliva. Puede mejorar otras molestias relacionadas con la menopausia, tales como: dolores articulares y musculares, cambios de ánimo, trastornos del sueño, depresión. La calidad de vida y la disfunción sexual también pueden mejorar con terapias individualizadas. En mujeres más añosas, que sólo se presentan síntomas genitourinarios se puede utilizar estrógenos locales

Contraindicaciones Absolutas de la THM : Antecedentes de enfermedad tromboembólica (trombosis venosa profunda y

embolia pulmonar), antecedentes personales de cáncer de mama, hipertensión arterial no controlada; migrañas. enfermedad hepática activa. Contraindicaciones relativas o sujetas a controversia : Riesgo elevado de enfermedad tromboembólica, hipertrigliceridemia, patología mamaria benigna y/o antecedentes familiares de cáncer de mama, mioma uterino, endometriosis, diabetes mellitus, hipertensión arterial, colestasia intrahepática del embarazo, síndrome anti fosfolípido epilepsia, melanoma maligno, enfermedades reumatológicas : lupus, artritis reumatoide, jaquecas, obesidad, varicosis.

Riesgos potenciales de la THM : Cáncer de mama y de endometrio, tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, accidente vascular encefálico y eventos coronarios Efectos colaterales de la THM: aumento de peso, retención hídrica, mastalgia, sangrados no esperados o no programados.

Las mujeres que experimentan una menopausia precoz o prematura, de cualquier origen tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de osteoporosis. La indicación oportuna de TRH permite reducir los síntomas climatéricos, prevenir la atrofia urogenital y preservar la densidad mineral ósea y se debe mantener, a lo menos, hasta los 50 años.

III.- CUANDO SUSPENDER y CUANDO INTERRUMPIR la THM.- Durante cada uno de los controles de seguimiento debemos evaluar la respuesta clínica y los resultados de los exámenes complementarios para decidir junto con la mujer si continuar con el esquema en uso, modificarlo o suspender la hormonoterapia temporal o definitivamente.

Uno de los tópicos más controversiales se refiere a la duración de uso de la THM. En la década de los 80 y principios de los 90 era habitual que la prescripción de THM fuera por toda la vida. Después del WHI se llegó a excesos en cuanto a limitar la duración de las terapias

Los datos del seguimientos a largo plazo del estudio WHI señalan un aumento del riesgo de cáncer de mama que se incrementa con los años de uso. Las recomendaciones difieren si se trata de terapias combinadas continuas o esquemas secuenciales o de terapia estrogénica exclusiva, en mujeres histerectomizadas, que tiene un perfil más favorable, permitiendo una mayor flexibilidad en la duración de uso.

En la actualidad, no habría razones absolutas para imponer limitaciones a la duración de la THM. El continuarla incluso más allá de los 60 años de edad debe ser decisión conjunta de la mujer y de su médico, como consecuencia de un análisis global de sus objetivos específicos, riesgos y beneficios.

La prolongación de la terapia sería aceptable en determinadas circunstancias p. ej. mujeres en las que los beneficios sobre su calidad de vida superan los potenciales riesgos; en las que fracasan los intentos de suspensión de la terapia en aquellas con alto riesgo de fracturas osteoporóticas y en las cuales las terapias alternativas no resultan apropiadas o causan efectos adversos inaceptables. Al discontinuar la THM los síntomas

vasomotores pueden recurrir en cerca del 50% de las mujeres . Personalmente y en forma empírica, en estos casos sugerimos intentar la suspensión paulatina con reducciones progresivas de las dosis

Comentario final,- Al ser consultado por una mujer de mediana edad , la principal misión del médico, independientemente de su especialidad, es mantenerla en buenas condiciones de salud, previniendo o tratando enfermedades crónicas, identificando y/o eliminando factores de riesgo, de modo que pueda disfrutar de una buena calidad de vida por muchos años

Junto con la prescripción de terapias hormonales debemos preocuparnos de prevenir la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, la sarcopenia , enfermedades neoplásicas y preservar la Calidad de Vida.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbi-mortalidad en mujeres postmenopáusicas. Las principales medidas de prevención primaria son: dejar de fumar, controlar peso, reducir la presión arterial, alcohol moderado, vida al aire libre, ejercicio aeróbico regular, control de lípidos y diabetes.

Un buen número de mujeres transcurre el período climatérico sin presentar ninguna molestia y la transición pasa inadvertida, a ellas les podemos indicar hormonas si lo desean

Otras, en cambio, experimentan sintomatología severa y lo están pasando muy MAL. Pero.....le tienen miedo al cáncer y a las HORMONAS!

A estas últimas, si no presentan contraindicaciones, me atrevo a decirles :

Señora... Con todo respeto ...

Estimo que se pasa de " ..... ¡!"

si no se atreve a probar con una terapia hormonal !

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Albright F. Studies on ovarian dysfunction III.- The menopause. *Endocrinology* 1936; 29: 24
2. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Post menopausal osteoporosis. *JAMA* 1941, 116: 2465-74
3. Nyklicek O. Importance of vaginal cytogram for diagnostic and therapy in the deficence of estrogenic hormone *Gynaecologica* 1951; 131: 173-78
4. Pincus G. Steroid metabolism in aging men and women. *Res Prog Horm Res* 1955; 11: 307 – 341
5. Robinson RW, Lebeau RJ. Effect of conjugated equine estrogens on serum lipid *J Atheroscler.* 1965: 5: 120-24
6. Herrington JL. Estrogen therapy and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol* 1973 ;3:303-18
7. Gambrell RD. Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas* 1976; 8:158-68
- Nachtigall L, Nachtigall RH, Nachtigall RD. Estrogen replacement therapy *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-79.
8. Barret-Connor E, BrownWV, Turner J, et al. Heart disease risk

factors and hormone use in postmenopausal women *JAMA* 1979; 241: 241-16

9. Willet WC, Browne ML, Bain C, et al- Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985;122: 731-39
10. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effect of estrogen low doses on bone mineral density *Ann Int Med* 1987;106: 40-45
- Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary disease in women perspective from Framingham study. *Am Heart J*, 1987;114 : 413-19
11. Campodonico I, Valdivia I, Jorquera A. Traitment non hormonales du climatère *Comptes Rendus de Ther Pharmac Clinique* 1987; 49:15-28
12. Longnecker MO, BerlinJA, Orza ML,et al . A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA* 1988;260: 652-57
13. Campodonico I. Capitulo 7. Patrones de sangrado durante la hormonoterapia sustitutiva, En: González O, Contreras P. (Eds.). La menopausia. Una endocrinopatía fisiológica tratable. Santiago. Editorial Universitaria 1989: 101-105
14. Valdivia I, Campodonico I. Etil estradiol y medroxiprogesterona en mujeres climatéricas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1991; 56: 428-37
15. Wilklund T. Estrogens and quality of life . *AmJObstetGynecol* 1993;183:824-30
16. Campodonico I. Capitulo 23. Hormonoterapia de reemplazo y riesgo oncológico. En: Contreras P. (Ed.) *Menopausia y envejecimiento*. Santiago Editorial Cicerós 1993: 275-294
17. Colditz GA, HankinsonSE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93
18. The Writing Group for the Pepi Trial. Effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women *JAMA* 1996;275:370-5
19. Campodonico I, Valdivia I, Lavín P. Clinical experience with tibolone in a public health service in Chile . *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 58-65 ( abstract)
20. Campodonico I, Valdivia I. Hormonoterapia de reemplazo con dos esquemas de terapia combinada continua. I Patrones de sangrado *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997;62: 229-38
21. Valdivia I, Campodonico I .Hormonoterapia de reemplazo con dos esquemas de terapia combinada continua. II Patrones mamográficos *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997;62: 239-248
22. Campodonico I. Capitulo 6. Nomenclatura, conceptos y definiciones en climaterio. En: González O, Arteaga E, Contreras P. (Eds.). *Longevidad y menopausia*. Ediciones Sociedad chilena de climaterio. Editorial Bywaters. Santiago 1998: 89-92
23. Campodonico I, Blümel JE. Capitulo23. Uso de andrógenos en la mujer posmenopáusica. En: Pérez López F. (Ed.) *Climaterio y envejecimiento*. Zaragoza,España.Editorial Seisge. 2000:112-18
- Utian WH,, Shoupe D, Bachmann G et al. Relief of vasomotor



- symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugate equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-1079
24. Campodonico I. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres tratadas de cáncer de endometrio En: Sisa C. (Ed.) *Climaterio y menopausia*. Asunción del Paraguay, Editorial Universitaria 2001:29-34
25. Benítez R, Campodonico I, Roos A, et al. Biodisponibilidad y absorción de progesterona micronizada, en dosis única, en mujeres fértiles *Rev Chil Obstet Ginecol* 2001; 66: 255-261
26. Blümel JE, Prado J, Campodonico I. Pautas clínicas en el tratamiento del climaterio *Rev Chil Obstet Ginecol* 2001; 66: 554-66
27. Blümel JE, Campodonico I. ¿Son los estrógenos transdérmicos cardioprotectores? *Rev Med Chil* 2001;129: 433-40
28. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women *JAMA*.2002; 288: 321-333  
Position Paper NAMS 2002. Ammended Report from the NAMS Advisory Panel on Postmenopausal Hormone Therapy. *Menopause* 2003; 10: 6--&12
29. Chlebowski RT, Hendrix SL, Lange RD, et al. for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer. *JAMA*. 2003;,,, 289:: 3243 - 3253
30. Campodonico I, Siseles N. Capítulo3. Conclusiones del Consenso Latinoamericano sobre terapia hormonal postmenopáusica, Salta 2003. En: Siseles (Ed.) *Información para el manejo actual de la mujer menopáusica*. Editorial Azcune. Buenos Aires 2004 : 36-55
31. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR , et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the WHI randomized clinical trial. *JAMA*. 2004; 291::1701-1712
32. Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al. for Women's Health Initiative Investigators. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease : toward resolving the discrepancy between observational studies and WHI clinical trial. *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 404--414
33. Harman SM, Brinton EA; Cedars M, Lobo R, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study. An ongoing trial of the effects of early initiation of HRT on coronary artery disease. *Climacteric*. 2005; 8:3-12
34. Campodonico I. Terapias hormonales en osteoporosis. En : Arriagada M (Ed.) *Guías de diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis Bol Liga Panam Reumatol* 2006;9: 75-78
35. Haimov-Kochman R, Barak L, Glantz E., et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms. *Menopause* 2006;; 13:: 370-376.
36. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE., et al. Unopposed estrogen therapy and risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-32
37. Blümel JE, Vallejo S, Campodonico I. Capítulo 9, Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer. En: Guzmán E (Ed.): *Selección de temas en ginecología y obstetricia*. Tomo II, Editorial Publimart, Santiago de Chile 2007:481-504
38. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease be age *JAMA* 2007;297: 1465-77
39. Fournier A., & Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of invasive breast cancer.. *Int J Cancer*. 2008; 26: 1260-1268
40. Aedo S, Campodonico I, Cano F, et al. Medición de la calidad de vida relacionada al climaterio . *Rev Obst Ginecol Hospital Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* 2008;3: 222-8  
Proceedings of the 8th IMS workshop. Aging,, menopause,, cardiovascular disease and HRT. *Climacteric* 2009;12 (Suppl 1)
41. Tan O., Harman SM, Naftolin F,,... What can we learn from design faults in the WHI randomized clinical trial. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2009; 67: 226-229
42. Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo R. Coronary heart disease and menopause management : the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009; 207: 336-340
43. Ryan J, Burger HG, Szoek C, et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 6: 509-517
44. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010; 304: 1684-1692.
45. Henderson VW. Action of estrogen in the aging brain. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800: 1077 1083
46. Speroff L. Transdermal hormone therapy and risk of stroke and venous thrombosis. *Climacteric* 2010; 13: 429-432
47. Sturdee DW, Pines A, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS Recommendations on the Menopause Hormone Therapy and Preventive Strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302-320
48. Whitmer RA, Quenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia : The critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011; 69: 163-169
49. Aedo S, Cavada G, Campodonico I, et al. Sertraline improves the somatic and psychological symptoms of the climacteric syndrome *Climacteric* 2011; 14: 590-96
50. Gallagher JC, Levine JP. Preventing osteoporosis in symptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2011;; 18: 109-118
51. Schmidt P. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 193: 257-271
52. Burger HG, MacLennan AH, Huang KE, Castelo-Branco C. Evidence-based assessment of the impact of the WHI on women's

health. Climacteric 2012; 15: : 281-287 De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al.

53. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, et al. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy. Climacteric 2012; 15: 217-28

54. De Villiers TJ, Gass MI, Haamel CL, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric 2013; 16: 203-204

55. Aedo S, Blümel JE, Campodonico I. Patrones de asociación entre los ítems de la Menopause Rating Scale. Rev Obst Ginecol Hospital Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse 2013; 8: 11-16  
Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism Front Horm Res 2014; 43: 21-32

56. Aedo S, Cavada G, Blümel JE, et al Women's Health Initiative. Estrogens plus progestins clinical trial: a study that not allow establishing relevant clinical risks. Menopause 2015; 23: 115-21

57. Mikkola TS, Toumikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and all-causes mortality. Menopause 2015; 22: 976-83

58. Campodonico I, Blümel JE, Arteaga E, Vallejos S, Valdivia I. Low bone mineral density in middle-aged women: a red flag for sarcopenia. Menopause 2017; 25: 144-49

Campodonico I. Capítulo 3. Historia de las terapias hormonales de la menopausia. En: Acuña M, Cuitiño L. (Eds.) Visión y manejo integral de la mujer en edad media. Santiago de Chile. Edición SOCHICLIM 2018: 43-49

Protección garantizada con:  
**Laprimox<sup>®</sup>CLAV<sup>®</sup>**  
AMOXICILINA - CLAVULANATO DE POTASIO



¡La **Clave** que **marca la diferencia!**

**Antibiótico de  
amplio espectro**



**Eurofarma**  
Ampliando horizontes

**Great  
Place  
To  
Work.**

## COMENTARIOS

# ASOCIACIÓN ENTRE TERAPIA HORMONAL Y SARCOPENIA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS: ENCUESTA NACIONAL DE EXAMEN DE SALUD Y NUTRICIÓN DE COREA, 2008-2011.

Kim SW, Kim R. *Menopause*. 2020 Feb 10. doi: 10.1097/GME.0000000000001509.



COMENTARIO FLASCYM: Dr. José Rojas Jaimes

Año 2, N°4. Abril 2020

Presidente de la Sociedad Peruana del Climaterio.

Profesor Asociado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Jefe de Unidad de Climaterio, Hosp. Nacional Arzobispo Loayza, Lima.

Experto Latinoamericano en Climaterio y Menopausia, FLASCYM.

Miembro Comité de Expertos en Salud Sexual y Reproductiva. Ministerio de Salud.



## RESUMEN:

Objetivo. La transición menopáusica contribuye a la sarcopenia, pero los efectos de la terapia hormonal (TH) en mujeres postmenopáusicas con sarcopenia no han sido bien estudiados. Esta publicación evalúa el efecto de la TH en mujeres postmenopáusicas con sarcopenia.

## MÉTODOS:

El presente estudio incluyó a 4.254 mujeres posmenopáusicas que participaron en la encuesta nacional de examen de salud y nutrición de Corea entre los años 2008 a 2011. La masa muscular esquelética apendicular dividida por peso (ASM/Wt) y la prevalencia de sarcopenia, se analizaron en grupos de mujeres estratificadas por la duración del uso de TH.

## RESULTADOS:

La ASM/Wt fue mayor y la prevalencia de sarcopenia fue menor en participantes con antecedentes de uso prolongado (>13 meses) de TH que en los participantes con una duración más corta del uso de TH o sin uso de TH. Después de ajustar por múltiples factores de confusión, el uso prolongado de TH se mantuvo significativamente asociado con la media estimada de ASM/Wt y la prevalencia de sarcopenia (odds ratio: 0.60; intervalo de confianza del 95%: 0.41-0.88; P=0.01).

Además, la prevalencia de sarcopenia se asoció linealmente con antecedentes de hipertensión, duración de la hipertensión, actividad física y duración del uso de TH.

El análisis de subgrupos mostró que la asociación entre la duración del uso de TH y la prevalencia de sarcopenia se mantuvo en

mujeres postmenopáusicas jóvenes (<65 años) y delgadas (índice de masa corporal menor de 25 kilogramos/metro cuadrado).

## CONCLUSIONES:

El presente estudio mostró que el uso prolongado de TH se asoció con alta masa muscular y baja prevalencia de sarcopenia en mujeres posmenopáusicas

Un cambio preponderante asociado al envejecimiento humano consiste en la reducción progresiva de la masa muscular esquelética, una espiral descendente que puede provocar una disminución de la fuerza y la funcionalidad. En 1989 Irwin Rosenberg propuso el término sarcopenia para describir este descenso de la masa muscular relacionado con la edad, desde entonces, la sarcopenia se ha definido como la disminución de la masa muscular esquelética y la fuerza que se produce con el envejecimiento (1).

Un cambio preponderante asociado al envejecimiento humano consiste en la reducción progresiva de la masa muscular esquelética, una espiral descendente que puede provocar una disminución de la fuerza y la funcionalidad. En 1989, Irwin Rosenberg propuso el término 'sarcopenia' para describir este descenso de la masa muscular relacionado con la edad, desde entonces, la sarcopenia se ha definido como la disminución de la masa muscular esquelética y la fuerza que se produce con el envejecimiento.(1)

La sarcopenia es una enfermedad con muchas causas, se observa

principalmente en personas de edad avanzada, también puede presentarse en adultos más jóvenes; en algunas personas puede identificarse una causa clara y única de sarcopenia, en otros casos no se tiene una causa evidente y las categorías de sarcopenia primaria y secundaria pueden ser útiles en la práctica clínica. Se considera “primaria” o relacionada con la edad, cuando no hay ninguna otra causa evidente salvo el envejecimiento; y, se considera “secundaria” cuando hay una o varias otras causas evidentes, siendo en muchas personas de edad avanzada, la etiología multifactorial, reconociéndose como un síndrome geriátrico polifacético.(2)

La sarcopenia es muy frecuente en mujeres postmenopáusicas. Desde la transición menopáusica comienza la disminución de hormonas anabólicas como testosterona, hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina, pero no se conoce bien la relación entre estrógenos y sarcopenia. Se ha encontrado que mujeres que presentan la menopausia antes de 45 años, tienen mayor riesgo de sarcopenia. Los estrógenos actúan en diferentes partes del organismo y a nivel muscular también se encuentran receptores estrogénicos alfa y beta que disminuyen progresivamente en la posmenopausia, causando disminución de: PGC-1<sup>a</sup> (peroxisoma activado por proliferador receptor gamma coactivador 1-a) y AMPK (50 AM activado proteína quinasa), proteínas que están relacionadas principalmente con la regulación de la homeostasis de la energía celular (3), pero estudios que evalúan la asociación entre usuarias de terapia hormonal y pérdida de masa muscular han dado resultados inconsistentes.

En este estudio realizado en Corea del Sur, mediante una Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición, entre el año 2008 al 2011, en un grupo seleccionado de mujeres postmenopáusicas, se evaluó si el tiempo de uso de terapia hormonal se asociaba con disminución de la masa muscular y prevalencia de sarcopenia. Para ello, se realizó la medición de parámetros antropométricos y clínicos y se hizo el análisis estadístico adecuado para minimizar los sesgos y uniformizar las variables. La “masa muscular esquelética apendicular” (ASM), fué medida por absorciometría dual tipo DEXA. Se identificaron tres grupos, un primer grupo que no recibieron terapia hormonal (TH), un segundo grupo que recibieron TH entre 1 y 12 meses y un tercer grupo que recibieron TH por 13 ó más meses. Los resultados, cuando se compararon el uso de TH con la masa muscular esquelética y apendicular (ASM), mostraron que la media estimada de ASM/peso fué significativamente mayor en los participantes que recibieron TH durante 13 meses ó más que en los otros grupos, y al comparar el uso de TH con sarcopenia se encontró: que la sarcopenia fue significativamente menor en el grupo que recibió TH durante 13 meses o más que en los otros grupos; asimismo, cuando se hizo la comparación en los diferentes sub grupos se encontró: el OR para sarcopenia fue significativamente menor en el grupo que recibió TH durante 13 meses o más, agregando que la significación estadística solo se

observó en los participantes con IMC <25 kg/m<sup>2</sup>.

Estos resultados, son concordantes con lo encontrado en varios estudios en los que se encuentran que los estrógenos tendrían un rol fundamental en el recambio de proteínas del músculo esquelético en reposo y en ejercicio, y en la mantención de la masa muscular(4). Otros estudios en animales mostraron que la reducción de los niveles de estrógeno resultaban en una caída de los receptores de estrógenos con bajos niveles de parvalbúmina y disminución de la masa muscular, afectando el rendimiento muscular; mientras, que el reemplazo de estrógenos puede resultar en una mejora de la masa muscular y de fuerza, es la denominada sarcopenia dependiente de estrógenos.(5). Estamos frente a un importante espacio que todavía no ha sido adecuadamente estudiado y creemos que es necesario profundizar en investigaciones relacionadas a este tema.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rosenberg IH. J Nutr 1997; 127: 990S–91S.
2. Cruz-Jentoft AJ. Age Ageing 2019; 48:16-31.
3. Blumel JE. Climacteric 2020; 23:184-91.
4. Hansen M. Proc Nutr Soc 2018; 77:32-41.
5. Bunratsami S. Acta Histochem 2015; 117:163-75.

# ¿LA TERAPIA HORMONAL, POSTERIOR A LA SALPINGO-OFORECTOMÍA PARA LA REDUCCIÓN DE RIESGOS, ESTÁ ASOCIADA CON UN INCREMENTO DEL RIESGO DE MALIGNIDAD EN PORTADORES VARIANTES PATOGENÉTICOS?

Mills KA, Joshi TV, West L, Kuznicki M, Kent L, Hokenstad AN, et al. *Gynecol Oncol* 2020. pii: S0090-8258(20)30179-7



COMENTARIO FLASCYM: Dr. Pablo E. Mongalo R.

Año 2, N°5. Mayo 2020

Presidente development Nicaragua

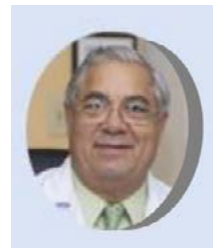
Gineco-obstetra, Postgrado en Universidad Autónoma de Guadalajara y en la

Universidad Central de Venezuela.

Director Médico del Centro Quirúrgico Médicos Unidos. Nicaragua.

Ex-Presidente de la Asociación Médica Nicaragüense

Ex- Presidente de la Sociedad Nicaragüense del Clímatario.



## RESUMEN:

Objetivo. Evaluar la asociación entre la terapia de reemplazo hormonal y la incidencia de subsecuentes malignidades en pacientes que fueron sometidas a salpingo-ooforectomía reductora de riesgos y que tenían mutaciones que las predisponían a cáncer de tipo Mülleriano.

## MÉTODOS

Revisión retrospectiva desarrollada en cinco instituciones académicas. Las mujeres fueron incluidas si tenían de 18-51 años de edad, si tenían una o más variantes patogénicas confirmadas y si habían sido sometidas a salpingo-ooforectomía. Las pacientes con malignidades previas fueron excluidas. Los datos clínico y demográficos fueron recolectados por medio de la revisión de los expedientes. Los pacientes sin contacto documentado durante un año antes de la finalización del estudio fueron llamadas para confirmar la duración del uso de hormonas y la aparición de efectos secundarios. La terapia de reemplazo hormonal incluía cualquier combinación de estrógeno o progesterona. El análisis de subgrupos mostró que la asociación entre la duración del uso de TH y la prevalencia de sarcopenia se mantuvo en mujeres postmenopáusicas jóvenes (<65 años) y delgadas (índice de masa corporal menor de 25 kilogramos/metro cuadrado).

## RESULTADOS:

Se analizaron datos de 159 mujeres, de las cuales 82 recibieron terapia de reemplazo hormonal y 77 no la recibieron. En ambos grupos, un promedio de 6 años había pasado desde la reducción de riesgo. Las pacientes tratadas con terapia de reemplazo hormonal no tenían un riesgo elevado de malignidad subsecuente que aquellas no tratadas con terapia de reemplazo hormonal (6 de 82 vs. 7 de 77,  $p = 0.68$ ). Las pacientes que recibieron la terapia de reemplazo hormonal eran más jóvenes que aquellas que no recibieron la terapia de reemplazo hormonal (39.0 vs. 43.9 años,  $p = 0.01$ ) y tenían mayor probabilidad de haber tenido otros procedimientos reductores de riesgos, incluyendo mastectomía o histerectomía, aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa (69.5% vs. 55.8%,  $p = 0.07$ ).

## CONCLUSIONES:

En este estudio retrospectivo multi-institucional de datos de pacientes portadores de variantes de alto riesgo que fueron sometidas a salpingo-ooforectomía reductora de riesgos, no se observó diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de malignidad entre las mujeres que recibían o no terapia de reemplazo hormonal.

El 7% de los cáncer de mama y 11-15% de los cáncer de ovario se consideran hereditarios; BRCA1 y BRCA2 son los genes que se asocian. El riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida es

de un 57% en portadoras de mutación en BRCA1 y de un 49% en portadoras de mutación en BRCA2. El riesgo de desarrollar un carcinoma de ovario a lo largo de la vida es del 40% y 18% en portadoras de mutación en BRCA1 y BRCA2, respectivamente. La cirugía reductora de riesgo constituye la estrategia más efectiva que disponemos en la actualidad para disminuir los riesgos, logrando una reducción del 90% en cáncer de mama y 80% en cáncer de ovario1.

En la revisión sistemática “Mastectomía profiláctica para la prevención del cáncer de mama primario” de Cochrane, los estudios publicados demostraron que la mastectomía fue efectiva para reducir la incidencia y la muerte por cáncer de mama; pero, recomiendan estudios prospectivos más rigurosos2. Aunque la evidencia acumulativa de una revisión sistemática no Cochrane anterior indica que la administración a corto plazo de THM después de la salpingo-ooforectomía (SO) mejora la calidad de vida3, todavía no se han publicado estudios a largo plazo de la calidad de vida, por lo que dichos estudios de investigación deben priorizarse.

El estudio TUBA, actualmente en curso, plantea que la SO estándar a los 35-40 años, es eficaz para reducir incidencia de cáncer de ovario Sin embargo, la menopausia quirúrgica viene a corto y largo plazo a incrementar la morbilidad no relacionada con el cáncer y afecta la calidad de vida, nuevas ideas sobre el origen del cáncer pélvico seroso ponen la trompa de Falopio como objetivo para una alternativa de cirugía preventiva. Esperamos que la salpingectomía temprana con ooforectomía tardía sea una alternativa razonable para preservar la función ovárica hacia la edad de la menopausia natural sin un aumento en la incidencia de cáncer de ovario4.

Una revisión sistemática Cochrane publicada en enero 2020 Terapia de reemplazo hormonal después de la cirugía para el cáncer de ovario epitelial, concluye que la terapia de reemplazo hormonal puede mejorar ligeramente la supervivencia general en las mujeres que han sido sometidas a tratamiento quirúrgico para un COE, pero la certeza de la evidencia es baja5.

De conformidad a la literatura revisada, la cirugía reductora de riesgo aumenta la supervivencia, aunque puede tener un impacto negativo en la calidad de vida, tanto a nivel psicológico, psicosexual como físico. En el futuro, donde los test genéticos pueden llegar a estar más disponibles, tendremos estudios de largo plazo que nos darán certezas de la seguridad del uso de la THM en pacientes con riesgo genético.

Las conclusiones de los estudios actuales indican que no existe aún evidencia que la THM sea un factor de riesgo adicional para el desarrollo de patologías malignas relacionadas con su uso en las pacientes que previamente habían recibido tratamiento quirúrgico con salpingo-ooforectomía. Una adecuada relación médico paciente, individualización y consentimiento informado con seguimiento estrecho es necesario.

## DESTACAR

- Estudio multi-institucional de portadores de variantes de alto riesgo después del procedimiento de reducción de riesgo
- Recibir terapia hormonal después de un procedimiento de reducción del riesgo no se asoció con un mayor riesgo de malignidad
- No hubo carcinomas ginecológicos posteriores en ninguno de los grupos.
- Ser más joven y someterse a otros procedimientos de reducción de riesgos aumentó el uso de la terapia hormonal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Morales R. Consejo Genético; Sociedad Española de Oncología Médica. 2017. <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico>.
2. Carbine NE. Cochrane Database Syst Rev 2018; 4(4):CD002748
3. Siyam T. BMC Womens Health 2017;17(1):22.
4. Harmsen MG. BMC Cancer 2015; 15:593.
5. Saeai N. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 1(1):CD012559

## COMENTARIOS

# LA INTERRELACIÓN ENTRE EL HUESO Y EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA.

*Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S, Pepe J.*



**COMENTARIO FLASCYM:** Dra Nelva Meruvia.

*Año 2, N°6. Junio 2020*

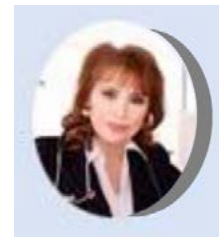
*Ginecóloga Obstetra*

*Maestría en Climaterio y Menopausia*

*Experta latinoamericana de Climaterio y Menopausia*

*Presidenta Asociación Boliviana de Climaterio y Menopausia*

*Hospital de la Mujer- La Paz Bolivia*



## RESUMEN:

Recientemente se han descubierto múltiples funciones endocrinas del hueso, distintas de las relacionadas con el metabolismo mineral, como ser la regulación de la sensibilidad a la insulina, de la homeostasis de la glucosa y del metabolismo energético. Diversos estudios in vitro y en ratones han investigado el impacto de varias moléculas derivadas de osteoblastos y osteocitos sobre el metabolismo de la glucosa.

Además del efecto de la glucosa en las células óseas, se postula una interacción mutua entre el tejido óseo y la homeostasis de la glucosa. En los humanos, estos mecanismos son los determinantes fundamental de la fragilidad ósea asociada con la diabetes tipo 1 y tipo 2. Los principales mecanismos involucrados en los trastornos metabólicos asociados con la diabetes son el aumento del tejido adiposo, la reducción de la masa magra, los efectos de la hiperglucemia per se, la producción de productos finales de glicosilación avanzada, la enfermedad renal crónica asociada a la diabetes y la perturbación del metabolismo del calcio-PTH-vitamina D.

Finalmente, han habido múltiples informes de medicamentos antidiabéticos que afectan el esqueleto, con diferencias entre los datos de investigación básica y clínica, así como de medicamentos contra la osteoporosis que influyen en el metabolismo de la glucosa. Esta revisión se centra en los aspectos que vinculan la glucosa y el metabolismo óseo, ofreciendo información sobre las evidencias más reciente en humanos.

Este estudio revisa un tema poco comentado en el ámbito médico sobre dos enfermedades muy frecuentes en la mujer que envejece: diabetes mellitus y osteoporosis. Cómo la mayoría de las mujeres a partir del climaterio presentan alza de peso; y esta condición tiende a asociarse con mayor masa ósea, los médicos no pensamos en el riesgo de fractura en la mujer diabética. Un metanálisis de 15 estudios muestra que la densidad ósea es más alta en los diabéticos que en los individuos sanos<sup>1</sup>. Sin embargo, sorprendentemente esta mayor masa ósea se asocia a más riesgo de fractura. Un análisis de ocho estudios mostró que los diabéticos tipo 2 tenían mayor densidad mineral ósea en columna y en cadera; sin embargo, el riesgo de fractura de cadera aumentaba en 38% en los diabéticos<sup>2</sup>.

El mayor riesgo de fractura en los diabéticos se debe a una mala calidad del hueso. Esta, se puede evaluar con el score de hueso trabecular (TBS, Trabecular Bone Score), una medición de la textura de los grises derivada de la evaluación de las vértebras por DXA, que proporciona un índice de la microarquitectura ósea. Se ha demostrado que los valores bajos de TBS presentan capacidad para predecir fracturas. Un metanálisis que evaluó 40.000 pacientes, señaló que los pacientes diabéticos tenían un puntaje de TBS significativamente menor que los individuos normales<sup>3</sup>.

El estudio que analizamos nos señala que la diabetes mellitus tipo 2, se asocia a densidad mineral ósea normal o alta y mayor riesgo de fractura, consecuencia de alteración en la calidad ósea, por perturbación en su metabolismo. Los mecanismos son múltiples como lo señala el resumen: hiperglicemia, que impide que las células madre se diferencien en células óseas, resultando en mayor pérdida de hueso.

El tejido adiposo, produce adipocinas como la adiponectina y visfatina que tiene efectos óseos negativos. Los productos finales de glicación avanzada (AGE) y la hiperglucemia aumentan la esclerostina, un regulador negativo de formación ósea<sup>4</sup>.

Otro factor a considerar en la relación del riesgo de fractura en los diabéticos son los fármacos usados para tratar esta enfermedad. Debemos saber que las tiazolidinedionas, como la rosiglitazona y pioglitazona, reducen la DMO, conduciendo a pérdida ósea y a mayor riesgo de fracturas. En cambio, la metformina se asocia a mejor densidad mineral ósea entre las usuarias de este fármaco. Un reciente estudio mostró que las usuarias de metformina tenían 56% menos riesgos de osteoporosis, independientemente de la presencia de obesidad y/o diabetes. Su efecto iría más allá del metabolismo glucídico; podría disminuir la senescencia celular<sup>5</sup>.

Tampoco puede dejar de mencionarse la importancia de la vitamina D, tanto en el metabolismo óseo como en la diabetes. La frecuente asociación de obesidad y diabetes nos debe llevar a pensar en la presencia de hipovitaminosis D en estas pacientes; ya que el tejido adiposo secuestra a la vitamina D<sup>6</sup>.

Podríamos concluir señalando que el metabolismo óseo y el de la glucosa están fuertemente vinculados. Los estudios experimentales han revelado los mecanismos de interrelación mutua entre el tejido óseo y la homeostasis de la glucosa; y, nos han señalado el posible riesgo de osteoporosis en pacientes diabéticas. Por ello, el mensaje final es que debemos hacer una evaluación clínica más proactiva, usando TBS por ejemplo, para evaluar el riesgo de osteoporosis en las diabéticas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Ma L, et al. Eur J Epidemiol 2012; 27(5):319-332.
- 2.- Vestergaard P. Osteoporos Int 2007; 18(4):427-44.
- 3.- Ho-Pham LT. Osteoporos Int 2019; 30(10):2079-85.
- 4.- Compston J. J Intern Med 2018; 283(2):140-53.
- 5.- Blümel JE. Gynecol Endocrinol 2020; 36(5):421-25.
- 6.- Jennifer S Walsh Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017; 24(6):389-94.



# Atenua<sup>®</sup>

## Dexketoprofeno Trometamol

15-25 la relación perfecta  
en el alivio del dolor



15 minutos para alcanzar  
la analgesia con 25 miligramos

La alternativa versátil como  
analgésico de primera línea

La forma más segura en  
el alivio del dolor





## COMENTARIOS

# EDAD DE MENOPAUSIA Y MORTALIDAD EN TAIWÁN: UN ANÁLISIS DE COHORTE.

Shen TY, Strong C, Yu T.



COMENTARIO FLASCYM: Dr. José Rojas Jaimes  
Año 2, N°7. Julio 2020  
Ginecólogo Obstetra  
Experto latinoamericano en Climaterio y Menopausia (FLASCYM)  
Presidente de la Sociedad Chilena de Climaterio  
Clínica Dávila, Santiago, Chile



## RESUMEN:

Objetivo: Estudios previos sugieren que la edad de menopausia puede predecir el riesgo de mortalidad general, por enfermedad cardiovascular (ECV), por cáncer y por diabetes; sin embargo, los resultados son inconsistentes entre las distintas poblaciones. Pretendemos investigar esta asociación en mujeres posmenopáusicas taiwanesas.

## DISEÑO DEL ESTUDIO:

Utilizamos datos de MJ Health Database en Taiwán e incluimos 36.931 mujeres postmenopáusicas que ingresaron a los programas de control de salud entre 1999-2016. La información sobre la edad en la menopausia y las covariables se obtuvieron de encuestas de salud y exámenes médicos al inicio del estudio. La edad a la menopausia fue categorizado en <40-44, 45-49, 50-54 (referencia) y 55-60 años. Utilizamos para el análisis la regresión de los riesgos proporcionales de Cox.

**PRINCIPALES MEDIDAS DE RESULTADO:** Causas de muerte (obtenidas del Registro Nacional de Muertes a julio de 2018).

## RESULTADOS:

La edad media de menopausia fue de 50,2 (4,0) años y hubo 5.316 muertes durante un tiempo de seguimiento promedio de 14,6 años. Después del ajuste por cohorte de nacimiento, educación, tabaquismo, IMC y comorbilidades, los resultados mostraron que las mujeres con menopausia entre <40-44 años, en comparación con la categoría de referencia, tenían más alta mortalidad por diabetes (razón de riesgo, HR = 1,44; IC 95%: 1,03- 2,02). Las mujeres con menopausia entre 45 a 49 años tuvieron mayor mortalidad por todas las causas (HR = 1,07; 1,01-1,14); estas mujeres también presentaron un aumento de la mortalidad por ECV (HR = 1,22; 1,07-1,40).

## CONCLUSIONES:

En las mujeres taiwanesas, la edad de menopausia temprana (<40-44) se asocia con una mayor tasa de mortalidad por diabetes; y, una edad algo más temprana de menopausia (45-49) se asocia con mayor mortalidad por todas las causas y por ECV. En mujeres de mediana edad, la edad de menopausia podría considerarse un importante marcador de riesgo de enfermedad cardio-metabólica e indicador de longevidad futura.

Como sabemos, la menopausia es el cese de los sangrados menstruales y marca la caída de las hormonas sexuales. Esto, afecta a muchos órganos y sistemas, incluidos los sistemas cardiovascular y óseo, aumentando el riesgo de síndrome metabólico, diabetes, ECV [1-3], aumentando también la osteoporosis y la aparición de fracturas [4-7].

La asociación entre menopausia y la salud también puede explicarse por la "hipótesis del hierro" propuesta por Sullivan [8], el cual atribuye el mayor riesgo cardiovascular en la mujer postmenopáusicas al aumento de los depósitos de hierro, como consecuencia del cese de los sangrados menstruales.

Diversos estudios muestran que la aparición temprana de la menopausia, o la menopausia precoz, estarían asociada a mayor incidencia de mortalidad por todas las causas, ECV y enfermedad coronaria. En ello influiría el aumento postmenopáusicas de obesidad y de diabetes [1].

Los hallazgos de mortalidad por cáncer son menos consistentes. Por ejemplo, estudios de Mondul en EE.UU. muestran que las tasas

de mortalidad por cáncer son menores en quienes experimentan la menopausia a menor edad [9]. Sin embargo, en Brasil, Roman Lay señala un aumento de 2 veces más en el riesgo de mortalidad por cáncer general en las mujeres que presentan la menopausia antes de los 50 años [10]. Sin embargo, el inicio tardío de la menopausia (después de los 55 años) y en general la exposición prolongada durante la vida a hormonas sexuales, parece asociarse con mayor riesgo de Ca de mama, útero y ovario [9].

El estudio que analizamos en este comentario no estuvo libre de limitaciones ya que dentro del cuestionario que se realizó no se les preguntó a las mujeres si estaban o no histerectomizadas ni especificaban la ooforectomía bilateral, usándose sólo la información de "cirugía ginecológica" en general. Igualmente, se excluyeron a las usuarias de THM y ACO'S. En este contexto, este estudio tiene sesgos, lo cual implica que los resultados podrían cambiar si se incluyeran a todo tipo de mujeres en la edad promedio de aparición de la menopausia.

Las conclusiones finales de este estudio señalan que hay asociación entre la edad más temprana de la menopausia y un mayor riesgo de mortalidad en esta población del sudeste asiático. Por ello, la edad de menopausia es un importante marcador de longevidad futura. Sin embargo, estos resultados no se pueden extrapolarse a la población mundial. La diversidad étnica y los estilos de vida en los diferentes países se expresan con una gran variedad en la intensidad de los síntomas climatéricos y la prevalencia de enfermedades como los cánceres.

Desconocemos si los resultados del estudio asiáticos pueden ser trasladados a las mujeres latinoamericanas.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Ma L, et al. Eur J Epidemiol 2012; 27(5):319-332.
- 2.- Vestergaard P. Osteoporos Int 2007; 18(4):427-44.
- 3.- Ho-Pham LT. Osteoporos Int 2019; 30(10):2079-85.
- 4.- Compston J. J Intern Med 2018; 283(2):140-53.
- 5.- Blümel JE. Gynecol Endocrinol 2020; 36(5):421-25.
- 6.- Jennifer S Walsh Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017; 24(6):389-94.

EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA  
**PROTECCIÓN QUE CONQUISTA  
 EL DESCENSO.**

**Eurofarma**  
**Bart H®**  
 irbesartan +  
 hidroclorotiazida  
 300 mg + 12.5 mg  
 USO O'RAL  
 Comprimidos  
 30 Comprimidos

**Eurofarma**  
**Bart H®**  
 irbesartan +  
 hidroclorotiazida  
 150mg + 12.5mg  
 USO O'RAL  
 Comprimidos  
 30 Comprimidos

**ACCIÓN ANTIHIPERTENSIVA QUE  
 PROTEGE Y CONTROLA EN TODO MOMENTO.!**

**Bart-H®**  
 Irbesartan + Hidroclorotiazida



# Stacy<sup>®</sup>

GESTODENO + ETINILESTRADIOL

## Planifica el Futuro

Provee máxima eficacia anticonceptiva con acción reguladora de los ciclos menstruales.

21 comprimidos  
recubiertos



SIEMPRE JUNTO A ELLA  
LINEA GINECOLÓGICA

 **Eurofarma**  
Ampliando horizontes

Great Place  
To  
Work.

# NORMAS PARA LOS AUTORES

Todo manuscrito se debe enviar a: [info@agog.com.gt](mailto:info@agog.com.gt) en documentos de Word, tamaño carta en doble espacio con letra Arial número 12. Adjuntando al artículo una carta firmada por el autor en el que certifica que el artículo no ha sido publicado total o parcialmente en otra revista, periódico, libro o publicación similar y cediendo todos los derechos a **AGOG**.

## ESCRITURA Y TERMINOLOGÍA:

Todo manuscrito debe estar escrito en español. Números del uno al diez debe escribirse en letras; para más de diez personas, objetos, días, meses, etc. se usan números arábigos. Se prefiere “mujer” en vez de “paciente” al reportar en obstetricia. El autor debe utilizar el nombre genérico de las drogas a menos que el comercial sea directamente relevante. Cualquier equipo especializado, producto químico o farmacéutico citado en el texto debe estar acompañado por el nombre, ciudad y país del fabricante.

## PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO:

El texto de artículos originales, técnicas quirúrgicas, presentación de casos y revisiones sistemáticas, debe estar ordenado secuencialmente así:

1. Título;
2. Resumen y Abstract con palabras claves y key words;
3. Texto principal;
4. Agradecimiento;
5. Manifestación de conflicto de interés;
6. Referencias;
7. Tablas/Figuras.

## TÍTULO:

- **Hoja de presentación que debe incluir:** Título completo del artículo (el título debe incluir la metodología al final antecedido de dos puntos, e.j. Evaluación del feto de madre diabética: revisión sistemática).
- **Nombre del autor principal,** con su dirección electrónica, teléfono, puesto administrativo, departamento/división (máximo dos puestos) y país.
- **Nombre de todos los coautores,** con su puesto administrativo, departamento/división (máximo dos puestos).
- **Título corto** de no más de 60 caracteres para los encabezados de página.

## RESUMEN Y ABSTRACT Y PALABRAS CLAVE:

No más de 250 palabras para artículos originales y revisiones sistemáticas. No más de 100 palabras para presentación de casos, técnicas quirúrgicas y revisiones no sistemáticas. Cartas de lector, comentarios y mini comentarios no necesitan resumen/abstract.

## TEXTO PRINCIPAL:

Para **artículos originales y revisiones sistemáticas**, se debe subdividir así introducción, metodología, resultados, discusión y conclusiones.

**Presentación de casos y técnicas quirúrgicas:** introducción, presentación de casos o técnica y discusión. Cualquier abreviatura o acrónimo utilizado se definirá en la primera aparición que tenga el texto principal del artículo.

## AGRADECIMIENTOS:

Incluyen instituciones o particulares que financiaron el total o parte del estudio. También contribuyentes que califican como autores, en cuyo caso su contribución debe ser descrita.

## MANIFESTACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS:

Incluye financiamiento o interés directo para algunos de los autores (por ej. Propiedad de la patente, de acciones, ser consultante o conferencista, etc.) intereses personales, políticos, intelectuales, o religiosos. El tener conflicto de interés no impide que alguien pueda ser autor.

## REFERENCIAS:

Se presentarán en base a sistema de referencia de la convención de Vancouver. Las referencias serán numeradas consecutivamente en el orden en que aparecen en el texto. Se deben identificar en superíndice. Información de artículos aun no publicados serán citados como observaciones no publicadas. Artículos de hasta seis autores deben incluir todos los autores. Si el artículo tiene más de seis autores, solo seis serán colocados seguido de “et.al”.

**TABLAS/FIGURAS:** Todas las tablas, figuras y gráficas deben estar citadas y debidamente identificadas entre paréntesis en el artículo. Cualquier tabla, figura o gráfica no citada en el artículo

será descartada, sin responsabilidad por parte de los editores. Todas las tablas deben ir en blanco y negro. Las gráficas y figuras serán publicadas a color. Todas las tablas, figuras y gráficas estarán incluidas en el formato de Word enlistadas a continuación de las referencias. Las figuras deben estar en formato JPEG.

#### **ARTÍCULOS ORIGINALES (DE INVESTIGACIÓN):**

Texto con máximo de 5,000 palabras. Deben incluir la carta de autorización ética de la institución donde se realizó el estudio.

#### **TÉCNICAS QUIRÚRGICAS:**

Son descripciones de técnicas nuevas o innovadoras. Pueden tener más de diez ilustraciones, acompañadas de texto informativo de hasta 1,800 palabras.

#### **COMENTARIOS:**

En aspectos controversiales o de interés general. No deben tener más de 1800 palabras con 10 a 12 referencias. La manifestación de conflicto de interés **debe** ser incluida después del cuerpo principal y antes de las referencias. Se permiten como máximo dos gráficas/tablas o figuras.

#### **PRESENTACIÓN DE CASOS:**

Texto con máximo de 1,800 palabras.

#### **MINI COMENTARIOS:**

Únicamente por invitación del editor. Se relacionan específicamente a un artículo en especial. No más de 500 palabras, con referencias integradas. **Debe** tener manifestación de conflicto de interés al final.

#### **CARTAS AL EDITOR:**

No más de 500 palabras. No deben de contener más de cuatro referencias. La carta debe incluir el nombre de la(s) persona(s) que aparecen como signatarios con sus cargos, departamento/división y país. Se debe incluir el Título de la carta. Los editores se reservan el derecho de realizar cambios de redacción, gramática y estilo, manteniendo la exactitud científica del reporte. A los autores se les puede solicitar que realicen cambios en la ortografía, estilo y gramática, así como revisar por inconsistencias en el texto o las referencias.

Los autores son los únicos responsables del contenido del artículo y de su exactitud, así como de la veracidad de lo que en ellos se publica. **AGOG** bajo ninguna circunstancia se hace responsable por el contenido de los artículos.

Para uso exclusivo del profesional.



# Acrea<sup>®</sup>

Ciproterona + Etinilestradiol

## Creando Equilibrio Hormonal







# Antrofi®

Promestrieno

Menos Pausa, Vida Plena



Tecnología Polawax®  
que reduce derrames y  
brinda máxima  
humectación.



20 aplicadores diarios  
anatómicos  
descartables.



**Eurofarma**  
Ampliando horizontes

**Great  
Place  
To  
Work.**