



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

INFLUENCIA DE LOS AVANCES FARMACOLÓGICOS EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA EN EL ÚLTIMO SIGLO

Discurso de presentación del Académico Numerario

Ilmo. Prof. Dr. D. Fernando Rius Alarcó

Discurso de recepción como Académico correspondiente

Dr. D. Ricardo A. Frígols Carbonell

Leídos en Valencia el día 7 de marzo de 2019

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO, ILMO PROF. DR. FERNANDO RIUS ALARCÓ

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

Excmas. e Ilmas. Autoridades.

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores académicos.

Queridos compañeros y amigos.

Señoras y Señores.

Quiere la tradición de las Academias y Reales Academias que el Discurso de Ingreso de un nuevo Académico Correspondiente sea presentado por un Académico de Número. Mis primeras palabras serán de agradecimiento al Excmo. Sr. Presidente e Ilmos. Sres. académicos de la AFCV por permitirme proceder en este sentido con el nuevo académico, el Dr. Ricardo A. Frígols Carbonell.

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y uno de los más importantes de los que esperemos periódicamente celebre esta joven AFCV que ahora comienza a escribir su historia. En este sentido hagamos nuestras las palabras de León Felipe “No se trata de ser el primero, sino de llegar con todos y a tiempo”.

Considero por tanto un honor representar hoy a nuestra incipiente institución haciéndolo a través de un resumido recorrido en la vida personal y científica del nuevo académico.

Ricardo Frígols Carbonell nació en Valencia, valenciano de pura cepa siempre ha hecho gala de su valencianismo. Curso sus estudios de Bachillerato en el Colegio de San José de los PP. Jesuitas y ahí fui donde le conocí. Juntos compartimos unos años de Colegio, allí recibimos una educación, compartimos una etapa de nuestras vidas que finalizó en junio del año 1969. A esa promoción pertenecemos y ha querido el destino que casualmente este año celebramos las Bodas de Oro de nuestra querida promoción.

En general, creo que toda la “Promoción 69” quedó marcada por aquellos acontecimientos históricos que hoy recordamos con cierta nostalgia.

Era el año en el que los Beatles realizan su última actuación en público en el tejado de su empresa discográfica, el improvisado concierto sería interrumpido por la policía. Era el tiempo de Bob Dylan, de la yerba, del LSD, del movimiento hippie, de las largas melenas que contrastaban con la progresía española. Ese año el general Franco designaba a Juan Carlos de Borbón como su sucesor en la Jefatura del Estado español, mientras la cantante Salomé compartía su triunfo en el Festival de Eurovisión y el hombre llegaba a la luna. Era el tiempo del “Che” Guevara, de Kennedy, de Martin Luther King, de la guerra de Vietnam, de las revueltas estudiantiles y de la muerte, antes hacía referencia, de nuestro León Felipe el estudiante de la Facultad de Farmacia madrileña que en septiembre de 1968 moría en el exilio mexicano.

Entonces no podíamos imaginar la caída del Muro de Berlín, el fin de la Unión Soviética ni la llegada de un papa polaco al Vaticano entre otras tantas cosas.

Eran tiempos difíciles cuando entonces accedíamos a las Uni-

versidades públicas de España con huelgas y manifestaciones que interrumpían el normal desarrollo de la vida académica. En Madrid se proclama la denominada ley Marcial, se cierra la Universidad y son arrestados más de 300 estudiantes.

En Europa el ambiente era de protesta, revuelta, revolución que marcaba aquella “movida” juvenil y popular. No sólo Francia y Checoslovaquia tuvieron sus famosas primaveras, también la vivió España. Éramos conscientes de que estaba empezando una época distinta; soñábamos con la libertad que nos haría felices. Despreciábamos la ignorancia, la violencia y a quienes la provocaban.

En este agitado e intenso contexto se matricula nuestro nuevo académico en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia finalizando los correspondientes estudios en el año 1975. Durante la carrera fue alumno interno por oposición en la Cátedra de Farmacología.

Realizó la Tesina de Licenciatura en dicha Cátedra obteniendo la calificación de Sobresaliente. Más tarde se matricula en los preceptivos Cursos de Doctorado que supera con la calificación de Sobresaliente. Lleva a cabo su Tesis Doctoral en la Cátedra de Farmacología de la Universidad de Murcia, defendiendo el trabajo: “Estudio comparativo del efecto de la oxitocina y prostaglandinas F2 y F2@, influencia del ambiente hormonal” obteniendo la calificación Apto Cum Laude.

Unos meses trabajando como Médico Interino de Medicina General en Tuejar (Valencia) preceden a su formación como médico Interno en el Hospital “Virgen de la Arrixaca” en Murcia. Más tarde realiza los tres años de formación, años 1977, 1978 y 1979 como Médico Residente de Obstetricia y Ginecología en el Hospital “La Fe” de Valencia.

Ya con la especialidad accede por oposición como médico adjunto al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Juan XXIII de Tarragona. En julio de 1981 se establece en la Residencia Sanitaria de Sagunto como Jefe de Sección del Servicio de Obstetricia y Ginecología en donde permanecerá treinta y seis años hasta su jubilación, esto es en abril de 2017.

Simultáneamente ejerce la actividad privada como tocoginecólogo en el Puerto de Sagunto y en la propia ciudad de Valencia.

Su actividad asistencial y clínica la compatibilizó y enriqueció con la labor investigadora reflejada en diversos artículos publicados en prestigiosas revistas de Farmacología y de Obstetricia y Ginecología, así como por la asistencia y participación como ponente en numerosos congresos de su especialidad.

En el referido Hospital de Sagunto, ha pertenecido durante 10 años a la Comisión de Farmacia, durante 7 años a la Comisión de Docencia, así como a la Comisión de Patología Mamaria.

Es miembro de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

Esta extensa y sobresaliente labor clínica que muestra su vocación y dedicación médica no puede desvincularse de su querido entorno familiar farmacéutico en el que nació y le vio crecer. El apellido Frígols es un ilustre apellido vinculado a la Farmacia Valenciana. Nieto e hijo de farmacéutico, cuñado de farmacéutico y de farmacéutica, primo y tío de varios farmacéuticos y farmacéuticas. Nuestro emotivo recuerdo a su hermano Jaime, que ejerció en oficina de farmacia en Requena, colegiado en este Ilustre Colegio desde el año 1969 hasta el 2017 fecha de su fallecimiento.

Tal vez el nuevo académico sea, en este sentido y si me permiten la expresión, la “oveja negra” dentro de esta familia de tan notable tradición farmacéutica.

Mi enhorabuena Dr. Ricardo Frígols, es una gran satisfacción tanto a nivel institucional como personal, tener la oportunidad de darle la bienvenida a esta Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

Muchas gracias.

Ricardo A. Frigols Carbonell

INFLUENCIA DE LOS AVANCES
FARMACOLÓGICOS EN OBSTETRICIA
Y GINECOLOGÍA EN EL ÚLTIMO SIGLO

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,

Illmos. Sres. Académicos,

Autoridades presentes, Sras. y Sres.

Buenas tardes, en primer lugar agradecer a los Drs. Llopis, Peris y Hernández, que me hayan avalado para poder pertenecer a la Academia de Farmacia de la C.V. y al Dr. D. Fernando Rius, el honor que me hace presentándome para que forme parte de dicha Academia.

Médico Tocoginecólogo, por vocación, he dedicado toda mi vida a este menester y lo he ejercido con la mejor voluntad y dedicación. Pero es cierto que soy nieto de farmacéutico, hijo de farmacéutico, hermano de farmacéutico, cuñado de farmacéutica, cuñado de farmacéutico, sobrino de farmacéutico, primo de farmacéutico y tío de varios farmacéuticos y farmacéuticas. Por si faltase algo, cuñado de médico Catedrático de Farmacología. Así pues, no cabe duda de mi relación desde siempre con la Farmacia y con los fármacos. Los espejos en los que siempre me he mirado, mi padre y mi hermano Jaime, a quienes permítanme un emocionado recuerdo desde aquí y mi cuñado, el Prof. Brugger, siempre han estado en el ámbito del medicamento.

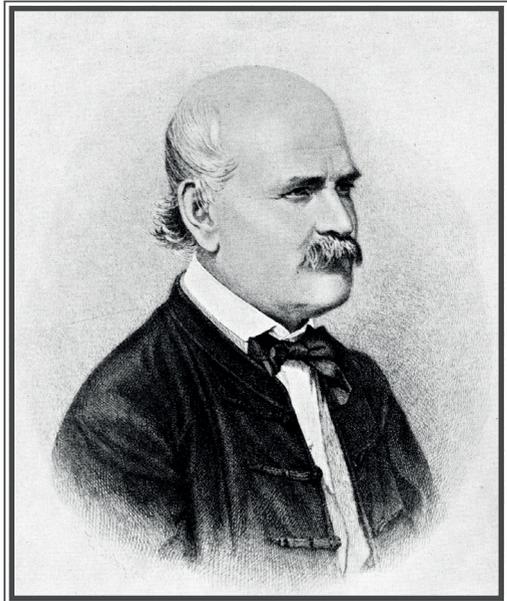
Pude haberme dedicado a la investigación farmacológica, pero mi vocación y mis anhelos me guiaron al ejercicio de la clínica y al con-

tacto con las pacientes. Pero, ¿qué sería de los clínicos sin el arsenal medicamentoso que nos sustenta? Quizás la evidencia de cómo ha evolucionado la tocoginecología desde el antiguo “arte de partear” a la compleja ciencia, tanto obstétrica como ginecológica, en que hoy se ha convertido mi especialidad conteste a la pregunta anterior. Y es de reseñar que este cambio espectacular se ha dado en el último siglo apoyado en el avance importantísimo de la técnica y de la farmacología.

Y, si Vds. me lo permiten, voy a intentar hacer un breve repaso histórico, de los fármacos que han supuesto un hito ayudando a convertir en ciencia “el arte de partear”.

El parto y el aborto han sido eventos que se desencadenaban cuando se desencadenaban, que no se podían parar y que han sido y desgraciadamente en el tercer mundo, siguen siendo, la mayor causa de mortalidad de las mujeres. Al margen de las malposiciones fetales y de las desproporciones pelvi fetales, que complicaban la tocurgia, dos han sido las causas fundamentales de las numerosas muertes maternas, la infección y la hemorragia.

La asepsia y los antibióticos llegaron para solucionar el primero de estos gravísimos problemas. Cada vez el arsenal de antibióticos es mayor, la especificidad de ellos contra los distintos gérmenes es mayor y su utilización es universal. La aparición de la Penicilina, los Beta lactámicos en general, los macrólidos, la asociación de varios de ellos, la Clindamicina... No voy a hablar más de ellos porque cualquiera de Vds entiende más que yo del tema, pero es preciso señalar que ha sido una aportación importantísima y fundamental de quienes se



Ignaz Semmelweis

han dedicado a la investigación y elaboración de dichos fármacos.

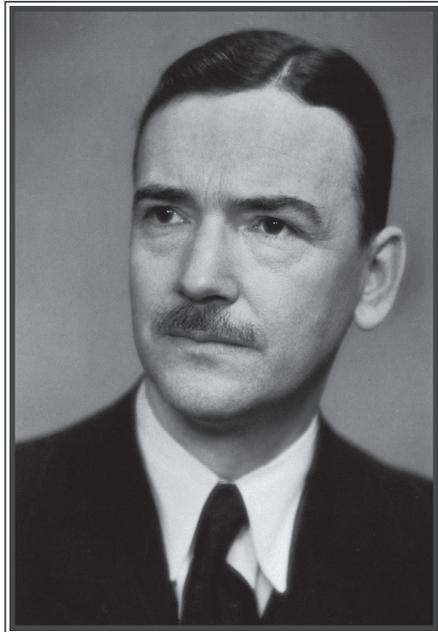
La otra gran causa de muerte materna eran las hemorragias. Aunque los alcaloides del cornezuelo del centeno se conocen desde muy antiguo, la ergotamina pudo estar en el origen del juicio de las brujas de Salem por su efecto similar al LSD, es a principios del siglo XX que se empieza a utilizar otro alcaloide del cornezuelo, la ergometrina, el clásico Methergin, para el tratamiento de las hemorragias puerperales y de las hemorragias post aborto. Produce un importante efecto vasoconstrictor y también efecto úteroconstrictor, por lo que contrae el útero átono post parto a la vez que cierra las boquillas vasculares del lecho placentario, consiguiendo que el útero esté contraído y que deje de sangrar. En algún momento se pretendió utilizar para provocar el parto, pero está absolutamente proscrito ya que puede provocar tetania uterina con efectos mortales para el feto. Tiene utilidad también para finalizar un aborto ya que por el efecto uteroconstrictor que tiene ayuda a expulsar los restos fetales o placentarios que queden retenidos. Aunque hoy en día está ampliamente superado por la oxitocina y las prostaglandinas, aún tiene sus indicaciones y se sigue usando en ocasiones. Alguien dijo que era una de las sustancias que mas vidas ha salvado en los partos y abortos.

Además de conseguir disminuir la infección y la mortalidad materna se ha conseguido conducir el parto e inducir el aborto.

La oxitocina es una hormona que se produce en el hipotálamo y se segrega a través de la hipófisis provocando contracciones uterinas y estimulando la subida de la leche. Este es el fármaco de elección para inducir los partos. Su administración monitorizada provoca contracciones uterinas, regula las mismas y favorece el triple gradiente descendente. Se aisló en 1953, siendo un octapéptido. Su liberación por la hipófisis se desencadena por el estímulo del pezón y por el reflejo de Ferguson, que consiste en dilatar el cérvix uterino durante el parto. No obstante, aunque se libera de forma espontánea, hoy en día se utiliza en perfusión aumentando progresivamente la dosis, hasta conseguir establecer una dinámica regular durante el periodo de dilatación del parto. Como tiene efecto favorecedor de las contracciones facilita el periodo expulsivo del parto y a su vez la contracción uterina postparto, evitando así la hemorragia puerperal. Actualmente hay un derivado de la Oxitocina, la Carbetocina (Duratobal), con una acción constrictora

mucho mas potente y que se utiliza fundamentalmente una vez ha finalizado la extracción del feto en las cesáreas, provocando una rápida e importante contracción uterina y una reducción drástica del sangrado.

Las prostaglandinas son sustancias que se encuentran en gran parte del organismo, como riñón, pulmón, tejido nervioso, timo, útero, etc. y ejercen efectos diversos según donde actúen. Se descubrieron en 1935 trabajando con líquido seminal y fue en 1950 cuando Von Euler y Bergstrom las aíslan y por su primitivo origen prostático las llaman Prostaglandinas. Son derivados cíclicos del ácido araquidónico, de 20 átomos de carbono. Tienen un anillo ciclopentano plano y la colocación de las cadenas laterales y los distintos radicales dan lugar a un gran número de esteroisómeros. Fundamentalmente, en obstetricia, se utilizan la PGE y la PGF2alfa. Su acción sobre el útero consiste en provocar contracciones, como hacía la oxitocina, pero se diferencian de esta por su mecanismo de acción y por las indicaciones que tienen. Si la oxitocina ejerce su acción en un ambiente estrogénico importante, es decir, en el tercer trimestre de gestación y mejor en medio salino, las Prostaglandinas ejercen su acción cualquiera que sea el nivel de estrógenos. Por eso al final del embarazo la oxitocina es más efectiva, pero al principio del embarazo actúan mucho mas las Prostaglandinas. Además las contracciones que provocan las Prostaglandinas son más incoordinadas y no mantienen el tono basal entre contracciones, como hace la oxitocina. Por ello las Prostaglandinas se utilizan en la inducción de los abortos en el primer trimestre de gestación y no en la inducción del parto en el tercer trimestre de gestación. En el tercer trimestre se utilizan en lo que hoy llamamos "preinducción". Uno de mis maestros mas queridos, el Prof. Javier Monleón, decía que eso de la preinducción



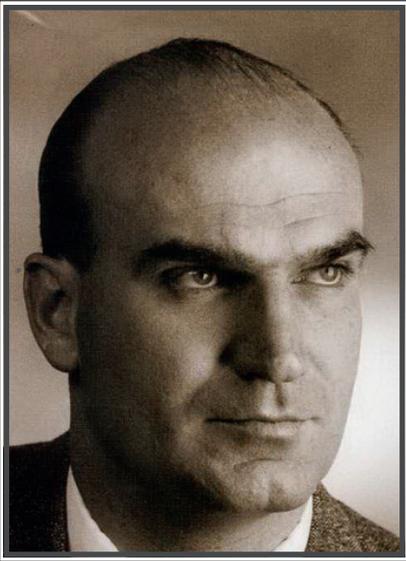
Ulf von Euler

no existe. Sólo por una vez en la vida disiento de él. Cuando nos planteamos, por el motivo que sea, inducir el parto y las condiciones obstétricas son muy desfavorables, antes de empezar con la administración de oxitocina, hoy en día administramos Prostaglandinas con el fin de iniciar contracciones uterinas que modifiquen las condiciones del cérvix uterino y faciliten la dilatación. Como las contracciones que provocan las Prostaglandinas son más incoordinadas que las que provoca la oxitocina y como entre contracción y contracción no se recupera el tono basal igual que con la oxitocina, una vez conseguido el propósito inicial se debe suspender la administración de Prostaglandinas y continuar con oxitocina. Pero no cabe duda de que inducciones que estaban condenadas al fracaso, gracias a las Prostaglandinas han evolucionado favorablemente, disminuyendo el número de cesáreas. Además de las citadas indicaciones de aborto y preinducción, también se utilizan en caso de atonía uterina por el efecto uteroconstrictor que provocan las contracciones.



Prof. Arturo Brugger

He dicho al principio que antaño el parto y el aborto eran eventos que acontecían cuando acontecían y no podíamos hacer nada al respecto. Ya hemos nombrado los principales fármacos que nos han permitido decidir el acabar una gestación que por el motivo que sea se prolonga mas de lo deseado o que por indicación fetal conviene acabar antes de que se inicie el parto espontáneo, así como controlar la hemorragia puerperal y también inducir un aborto en el primer trimestre de gestación. Pero en ocasiones nos planteamos justo lo contrario, intentar tratar una amenaza de aborto o intentar evitar un parto prematuro con las consecuencias negativas que puede tener para la supervivencia fetal. También aquí los investigadores nos han permitido pasar de impotentes espectadores a intentar actuar, de forma mas o menos efectiva, retrasando el momento del parto o intentando evitar un aborto no deseado de primer trimestre.



Roberto Caldeyro Barcia

Permítanme una anécdota que le oí contar al Prof. Brugger. Hace ya muchos años, cuando él era un joven investigador que trabajaba en el laboratorio de Farma de la facultad de medicina de Valencia y hacía sus experimentos con Beta miméticos y útero de rata le propuso al Prof. Bonilla, a la sazón catedrático de obstetricia, utilizarlos durante el parto y contaba que el Prof. Bonilla le dijo que una vez iniciado el trabajo de parto, ni el Cielo lo paraba. Bien, pues se consiguió inhibir la dinámica establecida.

Los Beta miméticos fueron los primeros tocolíticos utilizados con éxito. El Ritodrine, el conocido *Pre-par*, ha sido el fármaco que mas

se ha utilizado durante muchos años, consiguiendo inhibir las contracciones uterinas y dilatar el momento del nacimiento. Esto ha sido muy importante porque se conseguía retrasar el parto y por lo menos daba tiempo a intentar madurar los pulmones del feto. El problema era que no se podía utilizar de forma prolongada por sus graves efectos secundarios, tanto sobre la madre, como sobre el feto. Provoca alteraciones de la frecuencia cardíaca como taquicardias, retiene Na^+ y líquidos y hay descritos casos de muerte materna por edema agudo de pulmón. También puede provocar hiperglucemia y acidosis. En el feto provoca taquicardia e hipertrofia del tabique interventricular. Si que se ha utilizado con éxito para solucionar hipertonías o taquisistolias que, durante el parto, afectaban al bienestar fetal y permitir así una cesárea de urgencia salvando al neonato y evitando complicaciones neonatales. En mi opinión Ritrodine ha salvado muchos fetos y ha evitado muchas acidosis fetales durante el parto gracias, entre otros, a los trabajos del Dr. Caldeyro Barcia, que nos permiten tener controlado el bienestar fetal durante la dilatación.

Otros tocolíticos. Si las Prostaglandinas intervienen en el desen-

cadena de las contracciones uterinas, se pensó que los inhibidores de la síntesis de Prostaglandinas servirían para parar la dinámica uterina. Dentro de este grupo se ha utilizado la Indometacina. Al igual que los Beta miméticos, tampoco se debe utilizar en periodos de tiempo prolongados, no superiores a 48 horas. En la madre puede provocar aumento del tiempo de sangrado, ulcera gastroduodenal, enfermedad renal. En el feto provoca cierre del ductus arterial, hemorragia interventricular y posible insuficiencia renal. En mi experiencia, la Indometacina prácticamente no se utiliza, quizás porque estudios randomizados la asocian a una mayor tasa de muerte fetal.

Nifedipino. No está aclarado todavía porqué el útero grávido empieza a contraerse y por lo tanto empieza el parto, las teorías son múltiples y ninguna da respuesta a todos los interrogantes, pero es sabido que para que se produzca la contracción de las fibras musculares del miometrio intervienen diversos factores. En general los estrógenos aumentan la contractilidad uterina y la progesterona la inhibe actuando sobre los receptores de membrana de las células diana. Pero lo que se sabe desde hace mucho es que para que el músculo se contraiga se necesita que se libere el Ca^{++} intracelular a través de los canales del Ca^{++} de la membrana celular. Basándose en este hecho se pensó que bloqueadores de los canales del Ca^{++} impedirían las contracciones y se empezó a usar el Nifedipino. Este fármaco se administra por vía oral y salvo hipotensión arterial, rubor y ocasional cefalea, no tiene efectos contraproducentes en la madre. Tampoco se conocen efectos secundarios importantes en el feto. Es efectivo inhibiendo las contracciones y no hay un tiempo determinado para su utilización. Una revisión de la Cochrane de 2002 lo etiqueta como más eficaz que los Beta miméticos y con menos riesgos. Hasta ahora se utilizaba el Adalat como preparado comercial, pero no sé por qué la tocolisis no está especificada como una de sus acciones y acaban de sacar al mercado el "Nifo-par", que es lo mismo, pero en solución. Yo lo he utilizado satisfactoriamente en muchas ocasiones y no he tenido problemas. Claro que hace mucho tiempo, cuando no teníamos tanta presión judicial, también utilicé el Ventolín con buenos resultados.

Lo más reciente que yo conozco como tocolítico es el *Atosibán*, que es un antagonista de la oxitocina. Tiene como ventaja su especificidad para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro y su mejor

nivel de seguridad, ya que no se han descrito graves efectos secundarios con su utilización ni en la madre ni en el feto. Parece que tiene una efectividad similar a la del Pre-par o Ritodrine, pero es más específico y menos peligroso. Es lo que más se utiliza hoy en día, administrándose en perfusión y por un tiempo máximo de 48 horas.

Todos estos fármacos tienen como misión, salvo en el caso de una tocolisis urgente por un sufrimiento fetal agudo, dilatar en lo posible un parto prematuro, pero eso no serviría para nada en un embarazo de menos de 34 semanas si no pudiésemos mejorar la madurez pulmonar fetal antes del nacimiento. Hemos visto que en la mayoría de los casos las pautas son de 48 horas como máximo. ¿Qué ventaja tiene que el niño nazca a las 30 semanas más 2 días que el que nazca a las 30 semanas? Ninguna, si acaso aumentar el riesgo de corioamnionitis en algunos casos. Por eso su indicación, hoy en día es siempre antes de las 34 semanas y se debe completar el tratamiento administrando corticoides para acelerar la madurez pulmonar fetal y, en su caso, con protección antibiótica. Los corticoides que se utilizan son, en teoría, la Dexametasona y la Betametasona, pero a efectos prácticos siempre utilizamos El Celestone Cronodose, o sea la Betametasona, administrando dos viales con un intervalo de 24 horas.

Y también antes he señalado que en la contractilidad uterina intervienen, entre otros muchos factores, los estrógenos induciéndola y la progesterona inhibiéndola. Igual que no se produce el parto en el momento en que se produce y no antes o después, tampoco se produce el aborto no deseado en el primer trimestre. Se han descrito infinidad de teorías, endógenas y exógenas, pero pienso que todas, o casi todas, empíricas. Hoy se le da una importancia tremenda a las alteraciones genéticas, pero por un lado siguen abortándose fetos aparentemente normales y siguen naciendo fetos con trisomías, deleciones y demás alteraciones. O sea, que seguimos sin saber que pasa en un gran número de casos. Pero con embrión vivo, aparentemente normal, o ecográficamente normal para el tiempo de embarazo, podemos tratar la amenaza de aborto, cosa que tampoco se podía hacer hace un siglo. Al reposo de la madre y a la abstinencia sexual le podemos añadir la toma de Progesterona. La aparición de la Progesterona pura micronizada nos ha permitido, sin prácticamente ningún riesgo, intentar frenar la contractilidad uterina y por tanto la dilatación cervical y

el sangrado consiguiente. Desde principios del siglo pasado, en que se sintetizó la medroxiprogesterona, han aparecido numerosos derivados, pero todos ellos tenían sus riesgos. Al sintetizar y comercializar exactamente la misma hormona que fabrica el ovario, su administración se ha generalizado con magníficos resultados.

Y para acabar con la obstetricia, aunque no es mi campo, no puedo dejar de citar el gran avance que ha supuesto la anestesia epidural. Los anestésicos locales, sobre todo la Mepivacaina y en caso necesario la sedación con Propofol, han cambiado de forma espectacular, la vivencia del parto.

Otro campo en el que los logros han sido espectaculares es el de la Reproducción asistida. Es un campo muy novedoso en el que la unión de la técnica y la aparición de nuevos fármacos ha conseguido lo que hasta hace poco era impensable. El conocimiento de los múltiples factores que favorecen o dificultan la ovulación ha dado lugar a la aparición progresiva de técnicas y de medicamentos que han conseguido llevar a buen término un embarazo en una mujer estéril, incluso en una mujer post menopáusica. La valoración ética o moral de estos logros se escapa de esta charla. Pero, puesto que de medicamentos hablamos, nombremos el citrato de clomifeno como favorecedor de la ovulación al bloquear el feed back negativo del estradiol sobre el hipotálamo y estimular consecuentemente la producción de FSH-LH, la bromocriptina como tratamiento de la hiperprolactinemia, que es causa de anovulación. La utilización de agonistas de la GN RH y de los estrógenos y progesterona para lograr el mejor ambiente hormonal para la ovulación e implantación y por supuesto la utilización de la FSH y la LH, hormonas que regulan el ciclo ovárico y que en definitiva son las que conjunta-

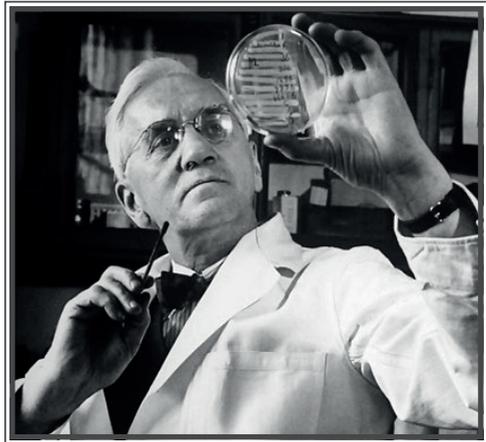


Steptoe and Edwards

mente dan lugar a la ovulación. La FSH y la LH han sufrido una importante evolución en su presentación al clínico, desde los iniciales preparados obtenidos de la orina de mujeres embarazadas hasta las muy purificadas hormonas recombinantes que se usan hoy en día. Desde el nacimiento de la primera niña probeta, como se la denominó en 1978, conseguido por los doctores Steptoe y Edwards, las TRA han evolucionado de manera asombrosa, pero nadie duda que aquello fue un hito importantísimo en la historia de la medicina. El arsenal de preparados farmacológicos, inductores o inhibidores de procesos enzimáticos que intervienen en la ovulación, que disminuyen la resistencia a la insulina, que permiten la inseminación del óvulo y el posterior estudio genético del mismo fecundado previo a su implantación, daría lugar a una clase, o a varias clases, impartidas por especialistas, pero la reseña del hito histórico, farmacológico, médico, queda hecha.

Y también en el campo de la ginecología ha habido avances espectaculares, que han cambiado la vida de las mujeres.

El azote de la sífilis y la gonorrea se controló gracias a la aparición de la Penicilina, de la Eritromicina en mujeres alérgicas a Beta lactámicos o de tetraciclinas como la Doxiciclina. Las Tricomoniasis se tratan bien con Metronidazol. Clamidia responde bien a la Clindamicina. Las distintas infecciones por hongos, fundamentalmente las candidiasis se tratan con Fluconazol y sus derivados. Las verrugas genitales han pasado de quemarse con Podofilino a tratarse con fármacos que inhiben la reduplicación vírica. En fin, las infecciones de transmisión sexual, algunas muy graves, otras no tan graves, pero muy incómodas, han dejado atrás los tratamientos con mercuriales, o con tratamientos caseros como el yogur para los hongos para dar lugar a tratamientos efectivos y científicos gracias a la aparición y desarrollo de los antibióticos y los antifúngicos,

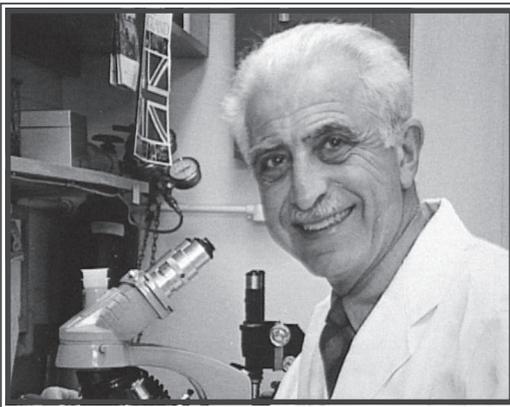


Alexander Fleming

entre otros.

El conocimiento de la influencia del tiroides, del eje hipotálamo-hipófiso- ovárico, del ciclo ovárico, de los mecanismos de feed-back y el suministro por la industria farmacéutica de las correspondientes hormonas femeninas, nos han proporcionado el medio de cambiar, no solo algunas de las patologías femeninas mas comunes, sino también el concepto de la libertad sexual de la mujer, la regulación de la natalidad y el tratamiento de los problemas derivados de la menopausia.

Los estrógenos. Se producen en el ovario y en cantidades me-



Gregory Pincus

nores en las suprarrenales y en la grasa periférica. Se conocen tres estrógenos naturales, el estriol, el estradiol y la estrona. La estrona es el menos potente y se produce en la grasa periférica, químicamente deriva de la progesterona. El estriol se aromatiza a partir de la androstendiona y el estradiol se aromatiza a partir de la testosterona. Se empiezan a producir en cantidades significativas

en la menarquia cuando los ovarios empiezan a funcionar y actúan en múltiples sistemas del organismo. Favorecen la producción de HDL colesterol y por tanto evitan la placa de ateroma, intervienen en el metabolismo óseo compitiendo con la PTH evitando la resorción ósea, y fundamentalmente son los responsables del desarrollo de los caracteres sexuales femeninos y su mantenimiento, desarrollo del vello púbico, de la tersura de la piel, de la distribución grasa femenina, de las mamas y de los genitales femeninos, actuando sobre la vagina, el endometrio proliferándolo y sobre los ovarios, la ovulación y el ciclo menstrual conjuntamente con la progesterona.

Desde principios del siglo XX se sabe que la Progesterona es una hormona que se produce en el Cuerpo Lúteo del ovario. En 1935 Bute-
nantdt consigue sintetizarla y establecer su estructura esteroidea, pero

las cantidades que se conseguían a expensas del cuerpo lúteo eran muy escasas y es tres años después cuando se consigue su producción industrial a partir del Colesterol. Por otra parte, también desde principios del siglo XX se conoce que la administración de dosis altas de Progesterona tenía efecto anticonceptivo en animales de experimentación. A parte de en el cuerpo lúteo del ovario, la Progesterona se produce en dosis muy altas en la placenta. Desde el principio se le conoce una acción fundamental en el embarazo, ya que se consiguió aislar dosis muy altas en la orina de embarazadas. Pero realmente su acción se inicia antes del embarazo, ya que es la encargada de decidualizar el endometrio



Adolfo Butenandt

proliferado por los estrógenos y prepararlo para que acoja al óvulo fecundado. Su nivel en el organismo femenino aumenta después de la ovulación, cuando el folículo se ha convertido en cuerpo lúteo y su descenso brusco da lugar a la menstruación si no hay embarazo, ya que desaparece su supuesta acción fijadora del endometrio al miometrio.

Hay múltiples derivados sintéticos de la Progesterona, de los que luego hablaré brevemente, pero es el Acetato de Medroxiprogesterona, a mi entender, el que mas efectos beneficiosos ha generado. A dosis bajas sirve para regular el ciclo menstrual, cortar el sangrado intermenstrual producido por la anovulación, inducir la regla por privación cuando se produce amenorrea, tratar las hipermenorreas y a dosis altas se ha utilizado mucho como anticonceptivo y como tratamiento de los procesos hiperplásicos endometriales. Incluso como tratamiento coadyuvante en procesos neoplásicos estrógeno dependientes.

Y con esto llegamos a lo que yo considero otro hito en la historia de la ginecología. En 1951 el Dr. Luis Miramontes consiguió sintetizar la noretisterona y en 1953 el Dr. Gregory Pincus consiguió la primera píldora anticonceptiva al asociarla al mestranol. Inicialmente se comercializó como regulador del ciclo menstrual, pero ya se sabía que tenía efecto anticonceptivo y pronto la FDA la incluyó como tal. A continuación se sustituyó el mestranol por etinilestradiol, desde entonces todos los anticonceptivos orales combinados llevan etinilestradiol como estrógeno. El siguiente paso fue bajar las dosis de etinilestradiol de 0,05 mg a 0,03 y esto, prácticamente se ha mantenido estable. Lo que ha cambiado mucho ha sido la progestina (derivado de la progesterona) que se ha asociado al etinilestradiol. La noretisterona se sustituyó por levonorgestrel y norgestrel y estos fueron sustituidos por desogestrel, gestodeno, norgestimato etc., dando lugar a lo que conocemos como anticonceptivos de primera, segunda, tercera y cuarta generación. El descenso de la dosis de etinilestradiol conllevó la disminución de retención de líquidos, aumento de peso y migrañas y con las distintas progestinas se pretende mejorar el control del ciclo, evitar el sangrado intermenstrual, disminuir el riesgo de tromboembolismo etc. Yo creo que no se ha avanzado nada con respecto a la asociación de levonorgestrel – etinilestradiol, de segunda generación, pero eso es una opinión personal mía. Si que hay un anticonceptivo distinto que es eficaz, es el que utiliza acetato de ciproterona como progestina, por su acción antiandrogénica que manteniendo su eficacia como anticonceptivo, regula bien el ciclo y va muy bien para el acné y el vello.

Y por finalizar con los anticonceptivos hormonales voy a nombrar lo que yo si que considero otro hito importante. Es el DIU Mirena. Es un dispositivo intrauterino en forma de T que libera una dosis constante y muy baja de Levonorgestrel. A parte de una muy alta seguridad como anticonceptivo, disminuye el sangrado hasta hacer desaparecer la regla en un periodo de tiempo de tres meses a un año y tiene una duración de cinco años. Esto conlleva también la desaparición de las molestias asociadas a la menstruación. Pero para mí, lo mas importante es que al inducir una amenorrea ha evitado muchísimas histerectomías que se habrían realizado por sangrado abundante e irregular.

Y para finalizar una breve mención a la THS. Parafraseando al Prof. Fernando Bonilla citaré a los benditos estrógenos. Los estróge-

nos son las hormonas de la feminidad. La desarrollan y la mantienen y protegen a las mujeres contra las enfermedades cardiovasculares, la osteoporosis, la pérdida del pelo, el cambio de la disposición de la grasa, la disminución de la libido y el sdme. neurovegetativo de la menopausia. Una vez acontece esta, que no es una enfermedad, sino un periodo de la vida, empieza el envejecimiento de la mujer. Bueno, pues si sustituimos los estrógenos que ha dejado de producir el ovario, por estrógenos administrados por vía oral, podemos revertir los efectos de la menopausia y retrasar el envejecimiento de la mujer. Para mí hay dos tipos de tratamiento, la Tibolona y todos los demás. La Tibolona es un fármaco con acción estrogénica, progestérgica y androgénica, con lo cual cada acción hormonal contrarresta los efectos nocivos de las otras, ejercitando sus acciones beneficiosas. Su margen de seguridad es muy amplio. Todos los demás son la asociación de estroprogestativos, exactamente igual que los anticonceptivos combinados orales, pero en los que se ha sustituido el etinilestradiol por el estradiol, que es un estrógeno natural menos potente que el etinilestradiol y con menos efectos secundarios. Al estradiol se le asocian las diferentes progestinas que se le asocian a los anticonceptivos dando lugar a los diferentes preparados comerciales, pero lo primero que te indican es que estos tratamientos no son anticonceptivos al tener el estradiol un efecto mucho menos potente.

Y con esto concluyo. No he pretendido dar una lección de farmacología, ni de obstetricia y ginecología, ni hablar de los tremendos avances tecnológicos, ni quirúrgicos, ni anestésicos, ni antineoplásicos que han dado lugar a la actual obstetricia y ginecología. Tan solo he querido hacer un repaso por lo que considero aportaciones fundamentales, hitos farmacológicos, que nos han ayudado a avanzar en nuestro quehacer diario.

Muchas gracias.



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

**ICOF
CS**



**Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló**