

# 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 1960 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 1960, 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  $\pi\acute{\alpha}\nu\omega$  (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 17- $\beta$ -Ethinyl-3-(methyloxy) estradiol-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -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](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://d267cvm3rvuq91.cloudfront.net/i/legacy/0311-mccormick-a\\_x582.jpg?sw=373](https://d267cvm3rvuq91.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 Obstetrica 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 norgestrel 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, norgestrel 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 Popa. 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.