

ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS Y ESPERMATOZOIDES...

La gran carrera en la investigación

Por Dr. Miguel Alfonzo, Ph.D

La píldora femenina existe desde hace más de medio siglo, pero los anticonceptivos para hombres todavía se hace esperar. La necesidad de una anticoncepción masculina eficaz es real. Sin embargo, el desarrollo de anticonceptivos masculinos se ha ralentizado en la última década, pero algunos estudios preliminares se muestran prometedores.

Una encuesta global del Instituto Guttmacher con sede en la ciudad de Nueva York encontró [(Bearak, J. y col. *Lancet Glob. Salud* 8, e1152 - e1161 (2020)] que el 48 % de los embarazos de 2015 a 2019 no fueron planeados, aunque ya existe una variedad de opciones anticonceptivas para la mujer.

Por otra parte, **Diana Blithe**, jefa del Programa de Desarrollo de Anticonceptivos del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) de EE.UU. En Bethesda, Maryland, cree que a muchos hombres les gustaría probar alternativas a los condones y la vasectomía. "Las encuestas han encontrado que alrededor del 60% de los hombres dicen que están interesados", dice.

Se sabe que los anticonceptivos hormonales que previenen la ovulación han transformado la libertad y la salud reproductiva de las mujeres. De manera similar, gran parte del esfuerzo relacionado con los anticonceptivos masculinos está dirigido a bloquear la producción de esperma.

El que más expectativas genera es el de un gel tópico* que combina dos hormonas y que, con una pequeña aplicación diaria (2,5 mililitros en los hombros y la parte superior de los brazos), reduciría la presencia de

espermatozoides a menos de un millón por mililitro de semen, una concentración que –según los expertos– se puede considerar infértil.

¿Cómo funciona este gel? Uno de sus componentes es una progestina sintética, el acetato de segesterona (más conocido por su



Profesor Titular Jubilado de la Facultad de Medicina (UCV). Biólogo Celular (UCV), Ph.D en Inmunología (Instituto Pasteur, París).

nombre comercial, Nestorone), que bloquea la producción de testosterona en los testículos. Esto reduce la producción de espermatozoides "hasta unos niveles en los que el varón puede

considerarse técnicamente estéril", como asegura **Antonio Urries**, biólogo y director de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Quirónsalud Zaragoza.

Algo de historia sobre este tópico.

En las décadas de 1980 y 1990, la Organización Mundial de la Salud (OMS) supervisó los ensayos de testosterona como anticonceptivo. Aunque se la conoce como impulsora del desarrollo sexual masculino, la testosterona puede inhibir la liberación de hormonas pituitarias que estimulan la producción de esperma. En este sentido, en 1996, los investigadores de la OMS informaron que el 98 % de una cohorte de 399 hombres inyectados con testosterona lograron una reducción significativa en el recuento de espermatozoides [(World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. *Fertil. Steril.* 65, 821-829 (1996)], y el 70 % no tenía espermatozoides detectables en absoluto. En este último grupo, no se informaron

* Es muy importante señalar que la testosterona es difícil de administrar por vía oral, ya que el hígado suele neutralizar su efecto. Por eso, si se comprueba que funciona, su aplicación en forma de gel sería la solución.

embarazos, y solo cuatro ocurrieron entre aquellos con recuentos reducidos de espermatozoides.

Sin embargo, el estudio fue diseñado solo como una prueba de concepto porque altas dosis de testosterona pueden producir efectos secundarios no deseados relacionados con el estado de ánimo, el aumento de peso y los niveles de colesterol. Por lo tanto, estudios posteriores han emparejado la testosterona con hormonas relacionadas con la hormona sexual femenina progesterona. Dichos compuestos de 'progestágeno' inhiben la liberación de las hormonas pituitarias, pero también detienen la producción de testosterona, por lo que se debe agregar testosterona adicional para mantener un equilibrio hormonal normal.

Los investigadores de la OMS probaron [(Behre, HM y col. J. Clin. Endocrinol. Metab. 101 , 4779-4788 (2016)] esta combinación de hormonas en 320 hombres entre 2008 y 2012. Combinaron el undecanoato de testosterona, una variante de testosterona que dura más de lo normal en el torrente sanguíneo, con el progestágeno enantato de



Según la OMS, unos 16 millones de muchachas de 15 a 19 años y aproximadamente 1 millón de niñas menores de 15 años dan a luz cada año, la mayoría en países de ingresos bajos y medianos. Es urgente aumentar la investigación para encontrar un efectivo anticonceptivo masculino.

noretisterona. El estudio encontró que casi el 96% de los hombres alcanzaron el objetivo de reducción del recuento de espermatozoides. *"Esos hombres y sus parejas tuvieron muy pocos embarazos, eso fue un gran problema"*, dice **Christina Wang**, endocrinóloga del Centro Médico Harbor-UCLA en Torrance, California, que era consultora de la OMS.

Lamentablemente, el ensayo finalizó antes de tiempo debido a la preocupación por algunos eventos adversos,

principalmente relacionados con los cambios de humor y el dolor relacionado con la inyección.

Este ensayo y otros no dieron como resultado ninguna aprobación clínica, pero proporcionaron algunas lecciones valiosas. Por ejemplo, quedó claro que detener por completo la espermatogénesis no es práctico, por lo que los investigadores deben identificar un nivel de corte que conduzca a una esterilidad efectiva. En los hombres fértiles, la eyaculación generalmente contiene más de 15 millones de espermatozoides por mililitro, y los primeros ensayos sugirieron que sería suficiente reducir esto a un millón por mililitro.

Al detenerse la inversión de la investigación sobre la combinación de undecanoato de testosterona y enantato de noretisterona, trajo como consecuencia que dejó al campo sin historias claras de éxito, sin un camino regulatorio establecido para la aprobación del mercado y la difícil tarea de desarrollar un medicamento que sea lo suficientemente seguro para ser utilizado por millones de hombres sanos. Es comprensible que las empresas farmacéuticas se

hayan mostrado reacias a intentarlo.

Esta triste historia ayuda a explicar el entusiasmo, en los últimos años, por un ensayo de fase II en curso de una combinación de testosterona y Nestorone, que está siendo respaldado por el NICHD y el Population Council sin fines de lucro en la ciudad de Nueva York. Ninguno de los compuestos se puede tomar por vía oral, pero ambos están disponibles como geles tópicos que se pueden absorber a través de la piel.

Una prueba inicial [(Anawalt, BD y col. *Andrology* 7 , 878-887 (2019)]. mostró que el 84% de los hombres que recibieron esta combinación vieron su conteo de espermatozoides caer por debajo del umbral de un millón de espermatozoides por mililitro en 28 días, sin eventos adversos graves.

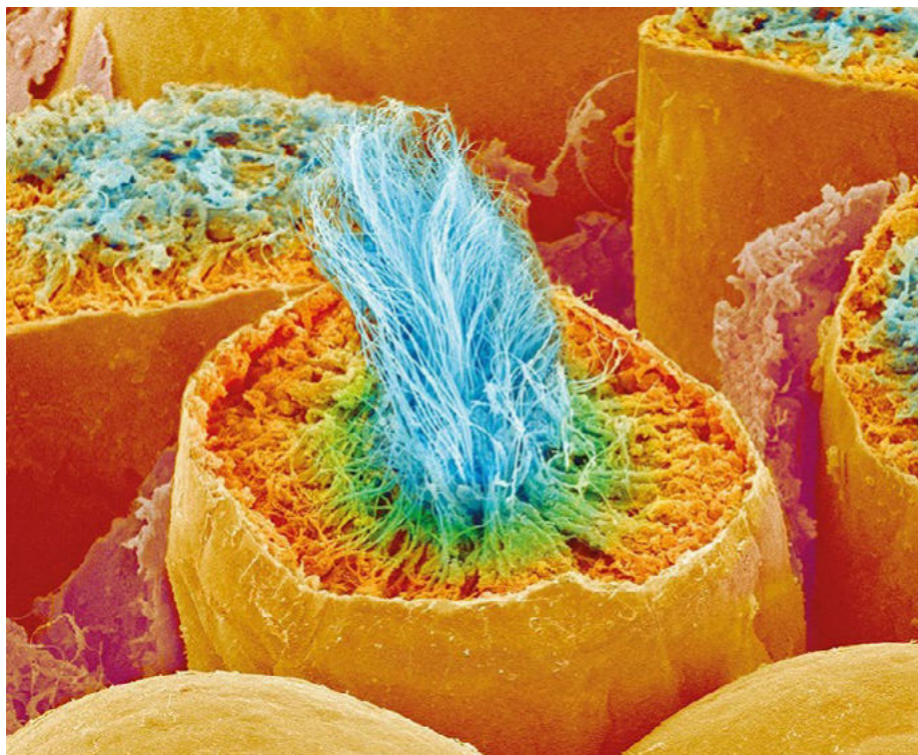
Se espera que el ensayo actual involucre a 400 parejas heterosexuales de Estados Unidos, Europa, América del Sur y África. El reclutamiento se detuvo debido a la pandemia de COVID-19, pero ahora está medio completado y los primeros datos están llegando. *"Nuestras primeras parejas terminaron la prueba y tenemos muchos que*

están terminando su año de uso de anticonceptivos", dice **Richard Anderson**, especialista en salud reproductiva de la Universidad de Edimburgo, Reino Unido, y agrega que los datos de eficacia hasta ahora han sido alentadores.

Mas Allá de las hormonas

Los anticonceptivos no hormonales que se dirigen a la producción, función o liberación de espermatozoides ofrecen una alternativa más directa y de acción rápida a las hormonas, pero conllevan nuevos riesgos.

Actualmente, existe interés en apuntar al ácido retinoico, un compuesto fabricado a partir de vitamina A que ayuda a impulsar la espermatogénesis. *"Se sabe desde hace mucho tiempo que si se les da a los ratones una dieta deficiente en vitamina A, se vuelven infértiles"*, dice **Gunda Georg**, químico medicinal de la Universidad de Minnesota en Minneapolis, que ha estado desarrollando inhibidores de la síntesis de ácido retinoico. No obstante, Amory señala que los primeros intentos de suprimir la síntesis de ácido retinoico bloquearon una enzima responsable del



Micrografía electrónica de barrido de la producción de esperma que muestra las cabezas (verde) y las colas (azul). Tomado de: Nature. 588, S170-S171 (2020) Crédito: Susumu Nishinaga / SPL

metabolismo del alcohol, de modo que beber provocó enfermedades graves. Desde entonces, su equipo ha diseñado algunos candidatos a fármacos que podrían suprimir la producción de ácido retinoico sin causar tales efectos fuera del objetivo.

Además del gel NES/T, existen otros proyectos que también están en proceso de prueba y podrían, dentro de no mucho tiempo, estar al alcance de todos. Uno de ellos es un polímero que no exige una administración diaria sobre la piel, sino que se aplica por medio de una inyección. Lo que hace esta sustancia es bloquear los conductos deferentes, aquellos a través de los cuales los espermatozoides

viajan desde los testículos hacia la uretra y el pene.

Una ventaja de este producto, conocido por el nombre comercial de *Vasalgel*, es que no es hormonal: no impide la producción de espermatozoides, sino que les obstruye el paso. De esta manera, se evitan algunos de los efectos secundarios derivados de la contracepción. En caso de que su uso se habilite, sería una muy buena alternativa para la vasectomía reversible, ya que su acción y su efecto serían los mismos. Cuando la persona lo deseara, por medio de otra inyección, se podría disolver el polímero y volver a abrir el paso a los espermatozoides en busca de un óvulo para fecundar.

El *Vasalgel* fue probado en monos Rhesus con gran éxito. Investigadores estadounidenses publicaron los resultados de su trabajo en la revista especializada *Basic and Clinical Andrology* (2017), y añadieron que las complicaciones surgidas fueron mínimas, similares a las que se pueden sufrir como consecuencia de una vasectomía normal. El siguiente paso en el desarrollo de este método es probarlo en humanos. Si su efecto es similar al que tuvo en los monos, podría representar otra muy buena oportunidad.

En suma, la “píldora masculina” parece estar cada vez más cerca, ya sea que se concrete en efecto en una píldora, o bien en un gel, una inyección o algún otro método. El caso es que, en busca de la igualdad, sería deseable que estuviera disponible lo antes posible, como un paso más para que la contracepción deje de ser vista como una cuestión nada más que “de mujeres”.



Finalmente, ha surgido un nuevo estudio, cuyos resultados abre nuevas vías en el estudio de la infertilidad y podría ayudar al desarrollo de anticonceptivos no hormonales.

Se sabe que los espermatozoides viajan desde las células germinales en los testículos hasta un tubo largo y sinuoso llamado epidídimo, donde desarrollan la capacidad de nadar y fertilizar los óvulos. Los investigadores han sospechado que las señales que fluyen desde los testículos permiten que el epidídimo se desarrolle correctamente para que pueda nutrir los espermatozoides. Se cree que los problemas con este proceso contribuyen a la infertilidad.

Los investigadores habían descubierto previamente que se necesita un receptor llamado ROS1 para que el epidídimo se desarrolle correctamente, pero nadie había identificado ninguna señal desde los testículos.

Un equipo de investigadores dirigido por Martin Matzuk en Baylor College of Medicine

en Houston, Texas, y Masahito Ikawa en la Universidad de Osaka en Japón ahora ha encontrado una señal: una proteína llamada NELL2 que es secretada por células germinales en los testículos. Cuando el equipo eliminó la función NELL2 en ratones, los machos produjeron esperma inmóvil y eran infértiles. El equipo demostró que la falta de NELL2 obstaculizó el desarrollo del epidídimo. Se descubrió que restaurar la función NELL2 en las células germinales restauraba la fertilidad masculina (*Science* 368, 1132-1135 (2020)).

El progreso en los anticonceptivos masculinos puede parecer lento, pero **Richard Anderson** (especialista en salud reproductiva de la Universidad de Edimburgo, Reino Unido) cree que muchos hombres y mujeres están ansiosos por encontrar una buena alternativa a los condones. “Hemos tenido tal escasez de oportunidades durante tanto tiempo que se ha vuelto marginado”, dice, “pero creo que eso es más cambiante de lo que la gente reconoce”.