

V. Retos y desafíos en anticoncepción a finales del siglo

Gregorio Pérez-Palacios*

La celebración del vigésimo quinto aniversario del Programa de Planificación Familiar, nos brinda una buena oportunidad de recordar al gran poeta T.S. Elliot cuando decía:

A lo que llamamos el principio, frecuentemente es el final. Llegar al final es partir del principio, el final es el punto de partida.

Acorde a ello la historia de la planificación familiar y de la anticoncepción en México la podríamos dividir en 4 períodos:

Antes del Principio (Circa 1950)

El Principio (1974)

Los primeros 25 años (1999)

El Futuro o Nuevo Punto de Partida (Siglo XXI)

En la década del 50, precisamente el 15 de octubre de 1951, en la ciudad de México, se escribió una de las páginas más brillantes de la Historia Universal de la Ciencia en el Siglo XX: los investigadores George Rosenkranz, Carl Djerassi y el mexicano Luis Enrique Miramontes sintetizaron la primera progestina activa por vía oral, la Noretisterona, con la que se inicia la era de la anticoncepción hormonal y marca el principio de los programas nacionales de planificación familiar en el mundo.

En México, el principio se da en 1974 cuando en seguimiento a la renovada política de población, el derecho a la planificación familiar de los mexicanos y las mexicanas se elevó a rango constitucional y se iniciaron las acciones programáticas institucionales.

Veinticinco años después, la planificación familiar ha logrado desacelerar el ritmo de crecimiento de la población haciéndolo más armónico, ha contribuido a la disminución de la mortalidad materna,

perinatal e infantil, al incremento de la expectativa de vida al nacimiento y ha propiciado una mejor calidad de vida y bienestar familiar. Se estima que actualmente más de 11 millones de parejas utilizan métodos anticonceptivos efectivos y seguros, con una gran diversidad de opciones que permiten satisfacer las demandas y prioridades de la población usuaria en las diferentes etapas de su ciclo reproductivo.

En la antesala del tercer milenio se anticipa otro punto de partida. Debemos cuestionarnos como lo ha hecho recientemente el Profesor Egon Diczfalusy, si la planificación familiar tiene un futuro?. Los retos y desafíos parecieran ser múltiples y muy diversos. Revisemos algunos ejemplos antes de contestar esta interrogante.

La importante demanda en los últimos años por la vasectomía sin bisturí, ha puesto de manifiesto la participación y corresponsabilidad del varón en las decisiones reproductivas y la demanda no satisfecha de la población masculina de contar con un método de regulación de la fertilidad, reversible y de larga acción.

El Programa Especial de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud ha desarrollado varias formulaciones hormonales combinadas que contienen ésteres de andrógenos como la testosterona o sus derivados y progestinas sintéticas de larga acción. Los ensayos clínicos se encuentran en fases avanzadas de la investigación, lo que permite suponer que estas formulaciones podrían pronto estar disponibles si los resultados son satisfactorios.

* Director General de Salud Reproductiva Secretaría de Salud.

Una estrategia más plausible la constituye un compuesto derivado de la 19-nor testosterona con una sustitución de un grupo metilo en el carbono 7, en posición alfa, conocido genéricamente como MENT. La sustitución en 7 impide estéricamente la reducción del anillo A de la molécula en su posición 5a. Este impedimento a la acción de la 5 α esteroide reductasa resulta en que la molécula de MENT es 20 veces más potente que la testosterona para la inhibición de gonadotropinas hipofisarias y por lo tanto, como supresor de la espermatogénesis. Además es 15 veces más potente que la testosterona en sus efectos anabólicos sobre la masa muscular, con la enorme ventaja que no induce crecimiento prostático como los andrógenos naturales. En colaboración con el grupo de Wayne Bardin en la Ciudad de Nueva York recientemente demostramos que MENT es 20 veces más potente que la testosterona para inducir conducta sexual masculina en roedores castrados. Este efecto es tanto en la monta como en la intromisión y en la eyaculación. Este efecto constituye un bono adicional para un anticonceptivo masculino. Actualmente, el grupo de investigación del Population Council tiene en evaluación diversas formulaciones con MENT y superagonistas de LHRH que seguramente resultarán en anticonceptivos masculinos de alta efectividad y seguridad.

Los retos en anticoncepción inyectable son varios. Hace algunos años el Dr. Josué Garza Flores desarrolló el interesante concepto de que formulaciones acuosas de progestinas y estrógenos sintéticos en forma de microesferas monolíticas de tamaño apropiado, podrían permitir después de su administración parenteral, un patrón de liberación controlada. Esta importante observación ha facilitado el diseño de anticonceptivos inyectables de larga acción que requieren dosis muy pequeñas para lograr efectos similares a los obtenidos con grandes dosis de formulaciones tradicionales. Actualmente se realizan estudios con esta promisoriosa estrategia. La introducción a corto plazo de la nueva jeringa Uniject que es desechable, no reusable, indudablemente contribuirá a incrementar la aceptabilidad de los hormonales inyectables. Por otra parte, los resultados de los estudios de farmacocinética con nuevos ésteres de levonorgestrel como el ciclobutil carboxilato y el butanoato, en primates no humanos y más recientemente en ensayos clínicos nos hace suponer que pronto

contaremos con anticonceptivos inyectables de más larga duración, hasta de 6 a 7 meses.

La necesidad de contar con métodos que además de evitar embarazos no planeados, puedan simultáneamente prevenir enfermedades de transmisión sexual, ha representado un verdadero desafío a la investigación científica. Una experiencia interesante en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán fue el uso de Gossypol; un aldehído polifenólico extraído de las semillas del algodón bien conocido como inhibidor del metabolismo del espermatozoide y que tiene además una actividad viricida en ensayos *in vitro* e *in vivo*. A un grupo de hombres infectados con VIH, sin sintomatología, se les administró una dosis oral diaria de 20 miligramos de gossypol durante 20 meses. El gossypol indujo una supresión progresiva de la motilidad y de la densidad espermática que llegó a la supresión total de la espermatogénesis a partir del 60 mes de tratamiento, la cual no fue reversible. Con este esquema de tratamiento, la presencia del antígeno P₂₄ en el semen de estos pacientes disminuyó progresivamente hasta desaparecer. El antígeno P₂₄ es una proteína de la cápsula interna del VIH. Al discontinuar la administración de gossypol, el antígeno P₂₄ vuelve a ser detectado en el semen. Esta importante observación experimental es muy alentadora en cuanto a que ofrece la posibilidad de contar con compuestos de acción dual. Posterior a este estudio, se ha demostrado que otros compuestos como la gramicidina, un antibiótico polipeptídico obtenido del bacilo Brevis que actúa como ionóforo formando canales de cationes, tiene un potente efecto viricida y simultáneamente espermicida. Muy recientemente la Compañía Byosin de Filadelfia tiene en estudio farmacológico fase 1 a un compuesto con la clave experimental C-31-G que pareciera ser altamente promisorio para usarse como un método de doble protección.

El desarrollo de nuevas y muy potentes progestinas sintéticas ahora conocidas como de tercera generación, ha permitido el diseño de formulaciones anticonceptivas para grupos específicos particularmente para el grupo de mujeres en edad reproductiva con padecimientos crónico-degenerativos como diabetes mellitus, hipertensión arterial y cardiopatías. El avance en el conocimiento del mecanismo de acción de las progestinas sintéticas nos ha permitido establecer con gran precisión sus indicaciones, precauciones y contraindici-

caciones. Es evidente que las progestinas pueden ejercer efectos hormonales diversos por ejemplo, la noretisterona después de su administración es biotransformada a compuestos reducidos en su anillo A que adquieren actividades diferentes al compuesto original. Así, el derivado 3β 5α tiene un potente efecto estrogénico, mientras que el derivado 5α Dihidronoretisterona tiene un efecto antihormonal y cuando es administrado simultáneamente con progesterona en conejas prepúberes inhibe la expresión del gene de úteroglobina disminuyendo significativamente la concentración endometrial del RNA mensajero de úteroglobina hasta su supresión total; este es un típico efecto antihormonal es decir, antiprogestacional. Cuando este compuesto se administra a conejas en quienes ya ha ocurrido la fertilización, también se inhibe la expresión del gene de úteroglobina. Este efecto antiprogestacional correlaciona con un efecto antiimplantación en las conejas que recibieron 5α dihidronoretisterona a dosis de 1.5, 2.5 y 5 miligramos por kilogramo de peso en quienes no se encontraron sitios de implantación a pesar de que la fertilización ya había ocurrido.

Un estudio reciente aún no publicado del Departamento de Biología de la Reproducción del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, ha demostrado que el gestodeno, una progestina de tercera generación no interactúa con el receptor intracelular de estrógenos, pero su derivado 3β 5α se une selectivamente al receptor de estrógenos y su potencia estrogénica evaluada en un sistema hiperpermeable de levaduras co-transfectadas con el gene del receptor de estradiol y un gene reportero de b-galactosidasa es significativamente menor que el derivado homólogo 3β 5α de noretisterona, por lo que el incremento de riesgo de trombosis venosa sugerido por estudios epidemiológicos es realmente mínima.

Una estrategia diseñada para la prevención del aborto inducido, sus complicaciones y sus secuelas es la anticoncepción de emergencia que utiliza progestinas sintéticas y estrógenos combinados o simplemente progestinas sintéticas. Una alternativa reciente en anticoncepción de barrera la constituye el condón femenino, sobre el cual ya se han iniciado estudios de introducción en nuestro país.

Por los avances logrados recientemente, es de suponer que la inmuno anticoncepción tendrá un lugar relevante en los años por venir. Podemos

ahora dar respuesta al cuestionamiento del profesor Diczfalusy en forma afirmativa y plantear que se requiere un fortalecimiento importante a las tareas de investigación biomédica, clínica y social para poder lograr la segunda revolución tecnológica en el siglo XXI.

Referencias

1. **Pérez-Palacios, G, Garza-Flores, J.** The contributions of Mexican scientists to Contraceptive research and development. In: Contraceptive research and development 1984 to 1994. The road from Mexico City to Cairo and beyond. P.F.A. Van Look and G. Pérez-Palacios (Eds.). World Health Organization, Oxford University Press, India, 1994. Pp. 53-68.
2. **Diczfalusy, E.** The contraceptive revolution: an era of scientific and social development. The Parthenon Publishing Group, New York-London, 1997.
3. **Garza-Flores J, Hall PE, Pérez-Palacios G.** Long-acting hormonal contraceptives for women. *Journal of Steroid and Molecular Biology* 40:697-704,1991.
4. **Pérez-Palacios G, Cerbón MA, Pasapera AM, Castro JI, Enríquez J, Vilchis F, García GA, Morali Lemus AE.** Mechanisms of hormonal and antihormonal action of contraceptive progestins at the molecular level. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 41:479-485,1992.
5. **Gutiérrez-Sagal R, Pérez-Palacios G, Langley E, Pasapera AM, Castro I, and Cerbón MA.** Endometrial expression of progesterone receptor and uteroglobin genes during early pregnancy in the rabbit. *Molecular Reproduction and Development* 34:244-249,1993.
6. **Morali G, Lemus AE, Munguía R, Arteaga M, Pérez-Palacios G, Sundaram K, Kumar N, Bardin CW.** Induction of male sexual behavior in the rat by methyl-1 9-nortestosterone, an androgen that does not undergo 5 reduction. *Biology of Reproduction* 49:577-581,1993.
7. **Pasapera AM, Cerbón MA, Castro I, Gutiérrez R, Camacho Arroyo J, García GA, Pérez-Palacios G.** Norethisterone metabolites modulate the uteroglobin and progesterone receptor gene expression in prepubertal rabbits. *Biology of Reproduction* 52:426-432,1995.
8. **Castro I, Cerbón MA, Pasapera AM, Gutiérrez-Sagal R, García GA, Orozco C, Camacho-Arroyo I, Anzaldúa R, Pérez-Palacios G.** Molecular mechanisms of the antihormonal and antumpiantation effects of norethisterone and its A-ring reduced metabolites. *Molecular Reproduction and Development* 40:157-163, 1995.
9. **Pasapera AM, Camacho-Arroyo I, Savouret JF, García GA, Pérez-Palacios G, Pichon Ch, Cerbón MA.** In vitro molecular assessment of the mechanisms of action of 1 9-nor progestins used as contragestational agents. *Archives of Medical Research* 26:203-207,1995.