



**ICMER**

## **ANTICONCEPCIÓN MASCULINA**

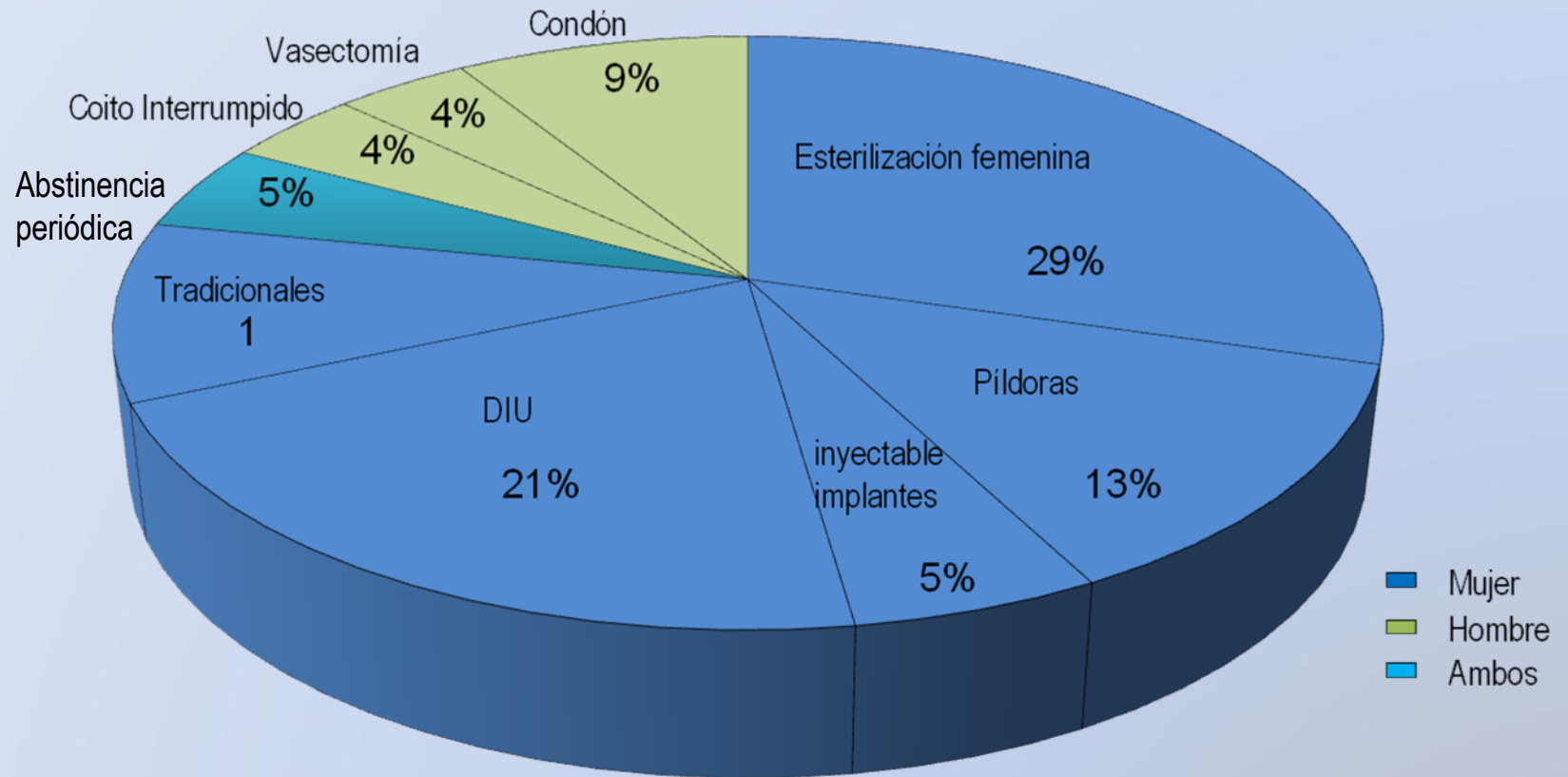
Gabriela Noé

Instituto Chileno de Medicina Reproductiva

Los hombres

¿quieren regular su propia fertilidad?

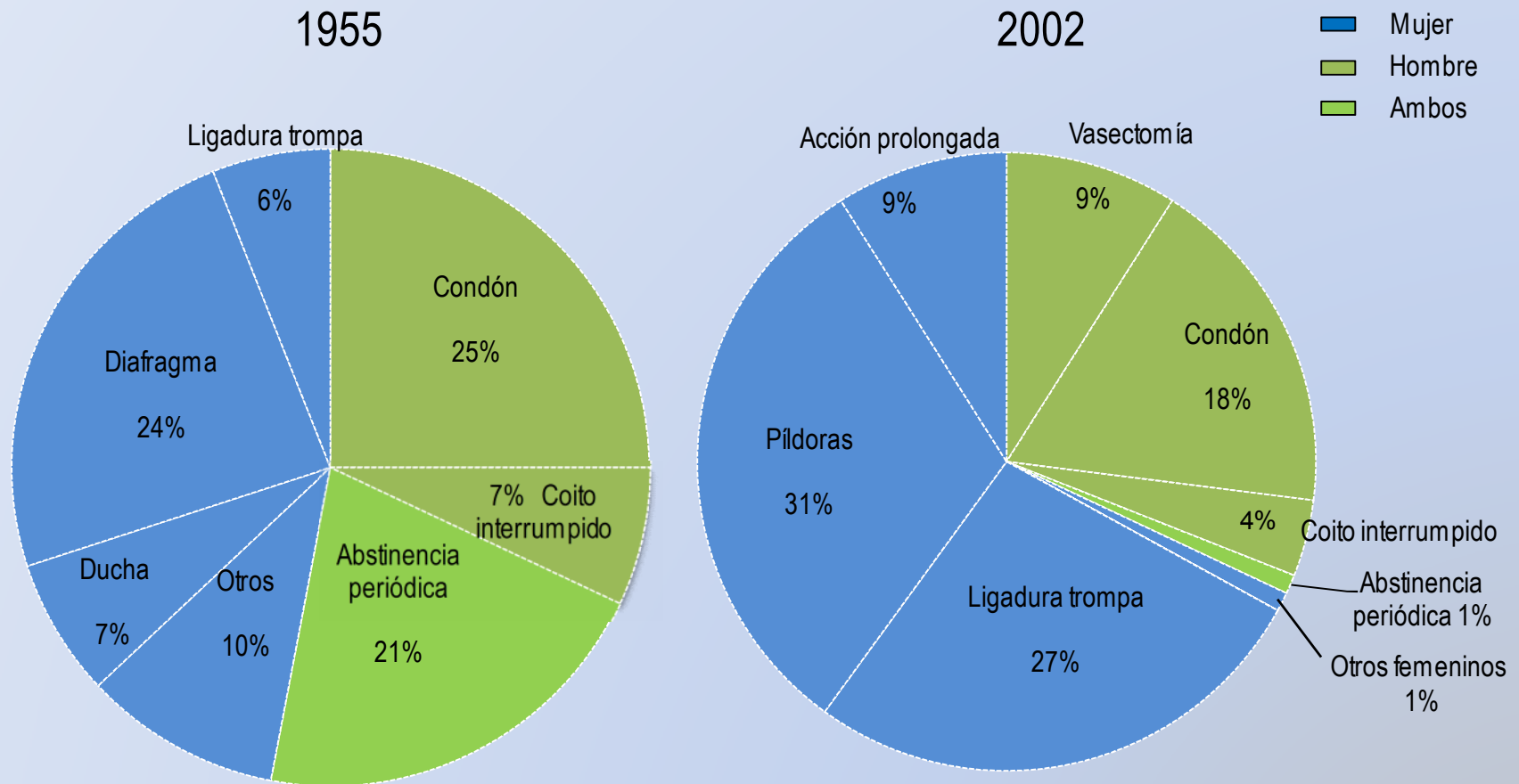
## Prevalencia en el uso de Métodos Anticonceptivos en el mundo 2006



Aproximadamente un 2 de parejas usan métodos que son responsabilidad del hombre y en el caso de la abstinencia periódica de la pareja. Estos métodos son de baja eficacia anticonceptiva: condón; coito interrumpido; abstinencia periódica o de alta eficacia pero difícil de revertir: vasectomía

*United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2009). World Contraceptive Use 2009 (POP/DB/CP/Rev2009).*

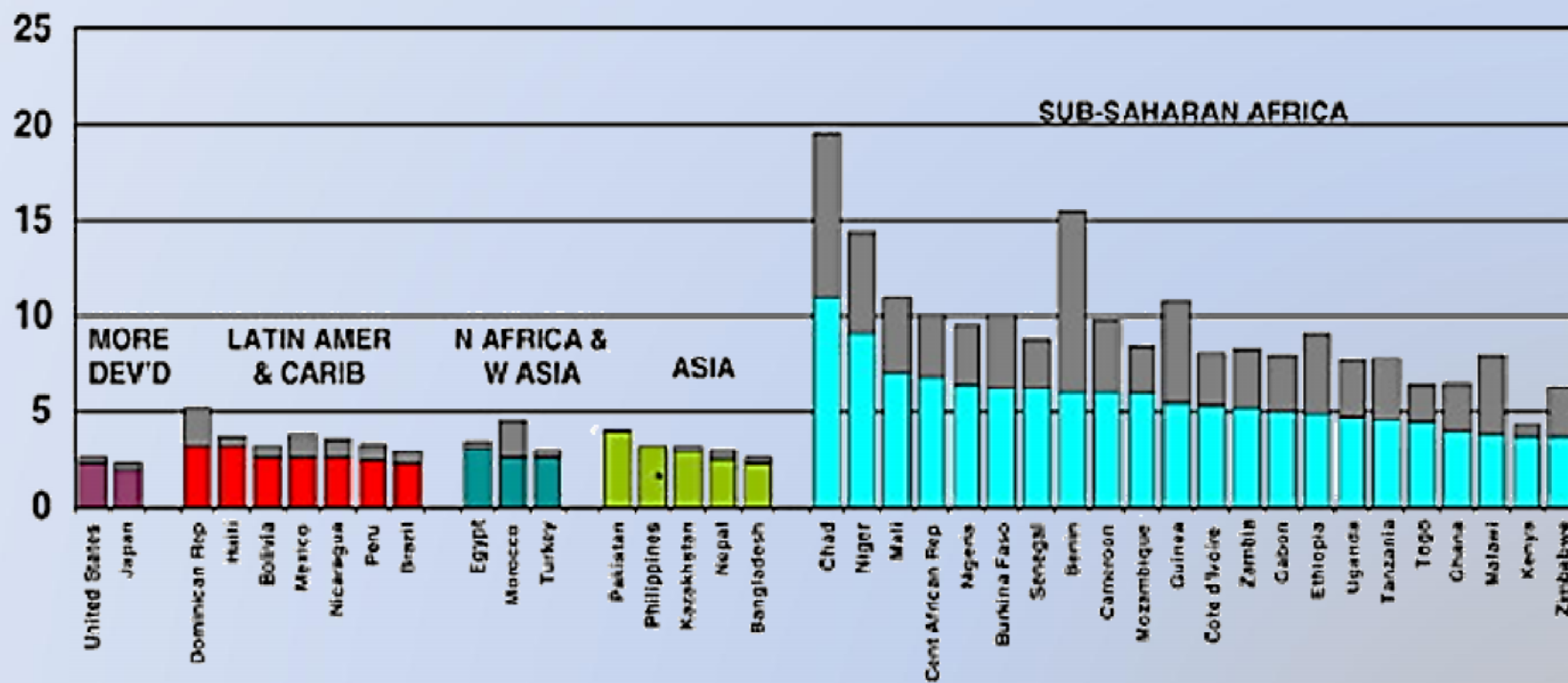
## La participación directa de los hombres en el uso de métodos anticonceptivos disminuyó en USA entre los años 1955 y 2002



El principal factor que provocó este cambio fue la introducción de anticonceptivos hormonales para mujeres y con menor impacto la vasectomía para los hombres.

*Adaptado de: Darroch J.E. Contraception;78, S 4:7-17, 2008*

Número promedio de hijos que desearían tener hombres de entre 15 y 24 años, columnas en color y hombres entre 50 y 54 años en gris. La mayoría en diferentes países y de distintas etnias quieren limitar el número de hijos a 2 o 3.



Darroch J.E. Contraception;78, S 4:7-17, 2008

¿Cuál es la situación en Chile?

# NORMAS NACIONALES SOBRE Regulación de la Fertilidad

## VII. ANTICONCEPCIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

1. Anticoncepción en adolescentes.
2. Anticoncepción en mujeres después de los 35 años.
3. Anticoncepción en el post - parto.
4. Anticoncepción post - aborto.
5. Anticoncepción e infecciones de transmisión sexual y HIV / SIDA
6. **Anticoncepción en Hombres**



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD

## Distribución de anticonceptivos

En el sistema público de salud, la distribución de métodos anticonceptivos indica que menos del 1% de los métodos entregados en los años 2004 y 2005 fueron recibidos por los hombres:

Año 2004, 1.087.743 mujeres y 8.355 hombres\*

Año 2005, 1.141.798 mujeres y 8.848 hombres\*

## Condón

La eficacia anticonceptiva cuando se usa en forma correcta y constante es de 2 embarazos cada 100 mujeres cuyas parejas usan condones en el primer año. En el uso común, la tasa de falla aumenta a 15 embarazos.

La eficacia para evitar ITS es alta, ejemplo evitan 8 a 95% de la transmisión del VIH\*\*

En el sistema público de salud, el año 2003 el 3.5% de la población que accedió a anticonceptivos optó por el condón, de ella sólo un 17% eran hombres.\*

*\*Programa de Salud de la Mujer, Minsal 2003, 2004 e INE 2005*

*\*\*Planificación Familiar: Un Manual para Proveedores, OMS, 2007*



## Vasectomía

Procedimiento de alta eficacia: tasa de falla de 0,1%, no es efectiva en forma inmediata. Es difícil de revertir por lo que debe usarse sólo en personas que no quieren mas hijos. La vasectomía es mas simple, segura y económica que la ligadura de trompa

1975: Por Resolución 003 del Ministerio de Salud que normó las esterilizaciones, se prohibió el uso de la vasectomía como método de regulación de la fertilidad.

2000: Por Resolución 2326 del Ministerio de Salud se autorizó la vasectomía como método de regulación de la fecundidad.

2001\*: Se realizaron 16.344 cirugías de ligadura de trompas y 134 vasectomías. Estos procedimientos correspondieron al 3% y al 0.02% de los métodos usados en el año por el servicio público de salud.

2004\*\*: Se practicaron 121 esterilizaciones femeninas por cada vasectomía

2006\*\*: Se practicaron 250 esterilizaciones femeninas por cada vasectomía. Lo que ocurrió ese año fue que las vasectomías disminuyeron a 75.

*\*Diagnóstico de situación sobre esterilizaciones voluntarias. Programa Salud de la Mujer (2002),*

*\*\* Base de datos Departamento Estadística MINSAL, 2005, 2007*

La vasectomía y el condón impiden que los espermatozoides lleguen a la trompa de Falopio, que es el órgano en donde naturalmente ocurre la fecundación del óvulo en la mujer

¿Es posible suprimir la producción de espermatozoides?

## Producción de espermatozoides

La producción de espermatozoides, o espermatogénesis, por el testículo es regulada por el sistema nervioso central a través de un circuito de retroalimentación en forma análoga a la producción de óvulos por el ovario.

Para ello, la hipófisis produce las gonadotrofinas, LH y FSH. Estas hormonas estimulan en los testículo la producción de espermatozoides y testosterona. La testosterona pasa a la sangre y en concentraciones elevadas puede inhibir la producción de gonadotrofinas en el sistema nervioso central.

Dentro del testículo, la espermatogénesis requiere, además de las hormonas, de las células de Sertoli a las cuales se adhieren los espermatozoides durante su desarrollo. Cada día se producen entre 200 y 300 millones de espermatozoides.

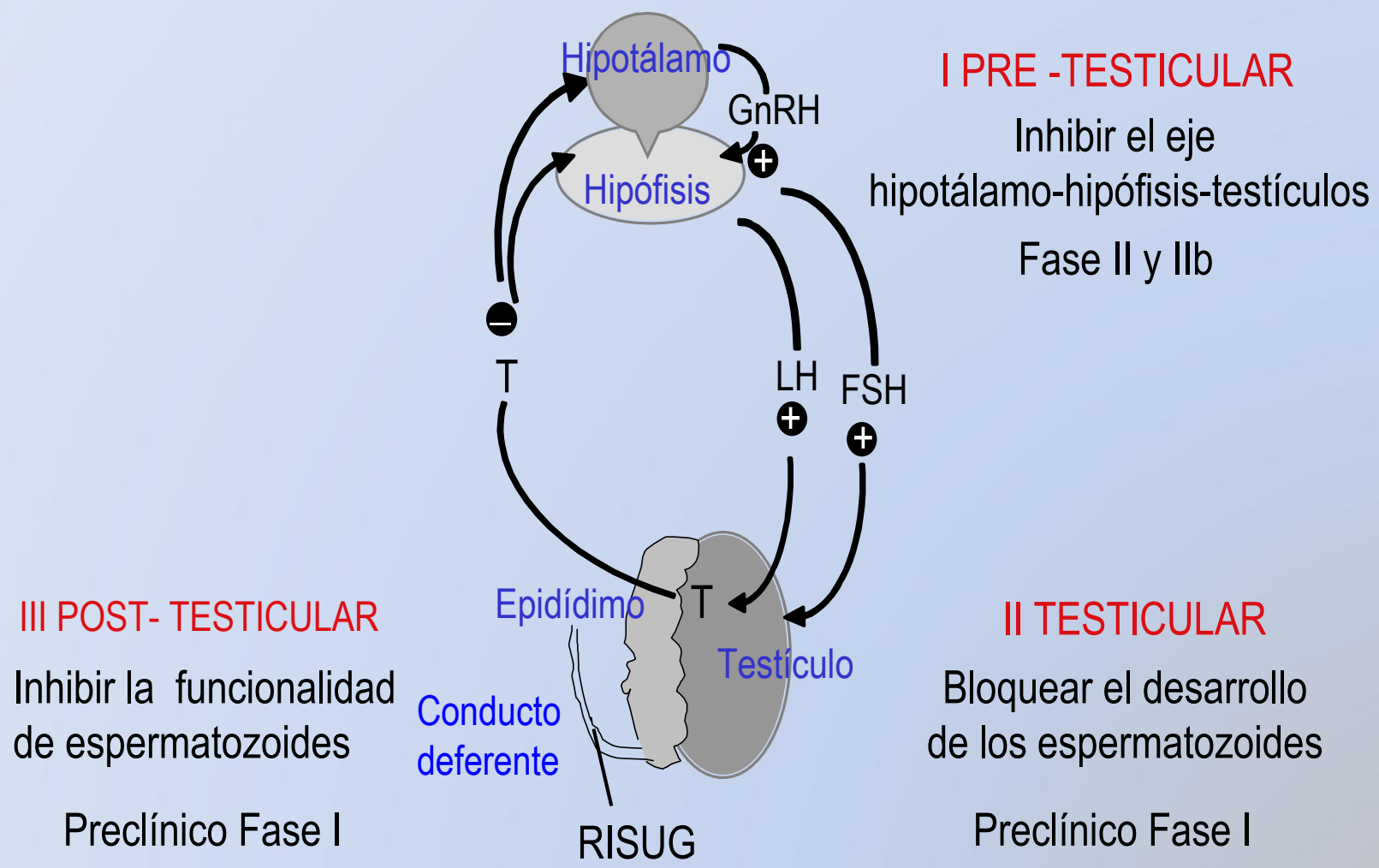
Los espermatozoides que salen del testículo completan su maduración y funcionalidad en el epidídimo. Desde que se inicia la formación de un espermatozoide, hasta que termina su desarrollo y sale un espermatozoide fértil en el eyaculado, transcurren aproximadamente 70 días. Este tiempo tiene que considerarse cuando se intenta suprimir la espermatogénesis.

## ¿Es posible controlar la fertilidad en el hombre, en forma eficaz y reversible?

Para ello se necesita un fármaco que pueda disminuir o suprimir la producción de espermatozoides con capacidad de fecundar a un óvulo mientras éste se usa, pero que, cuando se deja de usar el fármaco, se vuelve a la producción normal de espermatozoides.

Las siguientes diapositivas muestran estudios hechos con este fin.

Etapas de la espermatogénesis en las cuales se intenta intervenir y estado de avance de los estudios



# I Supresión de la producción de espermatozoides mediante inhibición del eje hipotálamo-hipófisis- testículos

Para lograr esta supresión se usan hormonas que mantienen inhibido el circuito de retroalimentación que controla la espermatogénesis

## Hormonas que se han evaluado como anticonceptivos para hombre

### Andrógenos<sup>a</sup>

Testosterona, hormona masculina natural

Ester de 17  $\beta$ -hidroxi-testosterona:

Testosterona enantato

Testosterona undecanoato

Derivados de 19-Nor testosterona:

7 $\alpha$ -metil 19-Nor-testosterona 10\*

### Progestinas<sup>b</sup>

Medroxiprogesterona

Derivadas de 19-Nor testosterona:

Etonogestrel 40\*\*

Levonorgestrel 9\*\*

Noretisterona 5\*\*

\*Indice de selectividad = afinidad por receptores testosterona/receptores progesterona

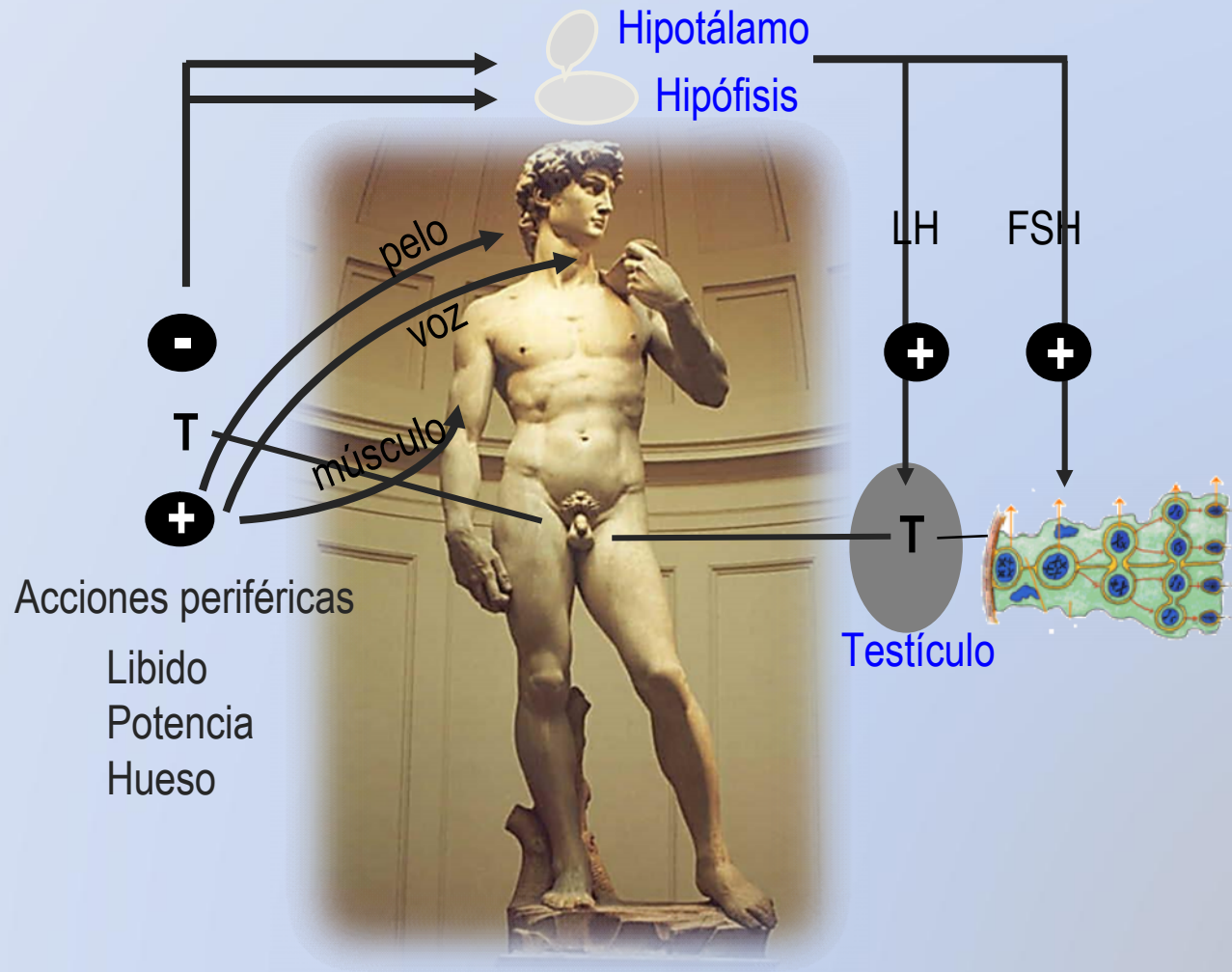
\*\*Indice de selectividad = afinidad por receptores progesterona/receptores testosterona

\*\* Kloosterboer HJ, y col. *Contraception* 1988; 38:325.

<sup>a</sup>No existen andrógenos que sean activos por vía oral

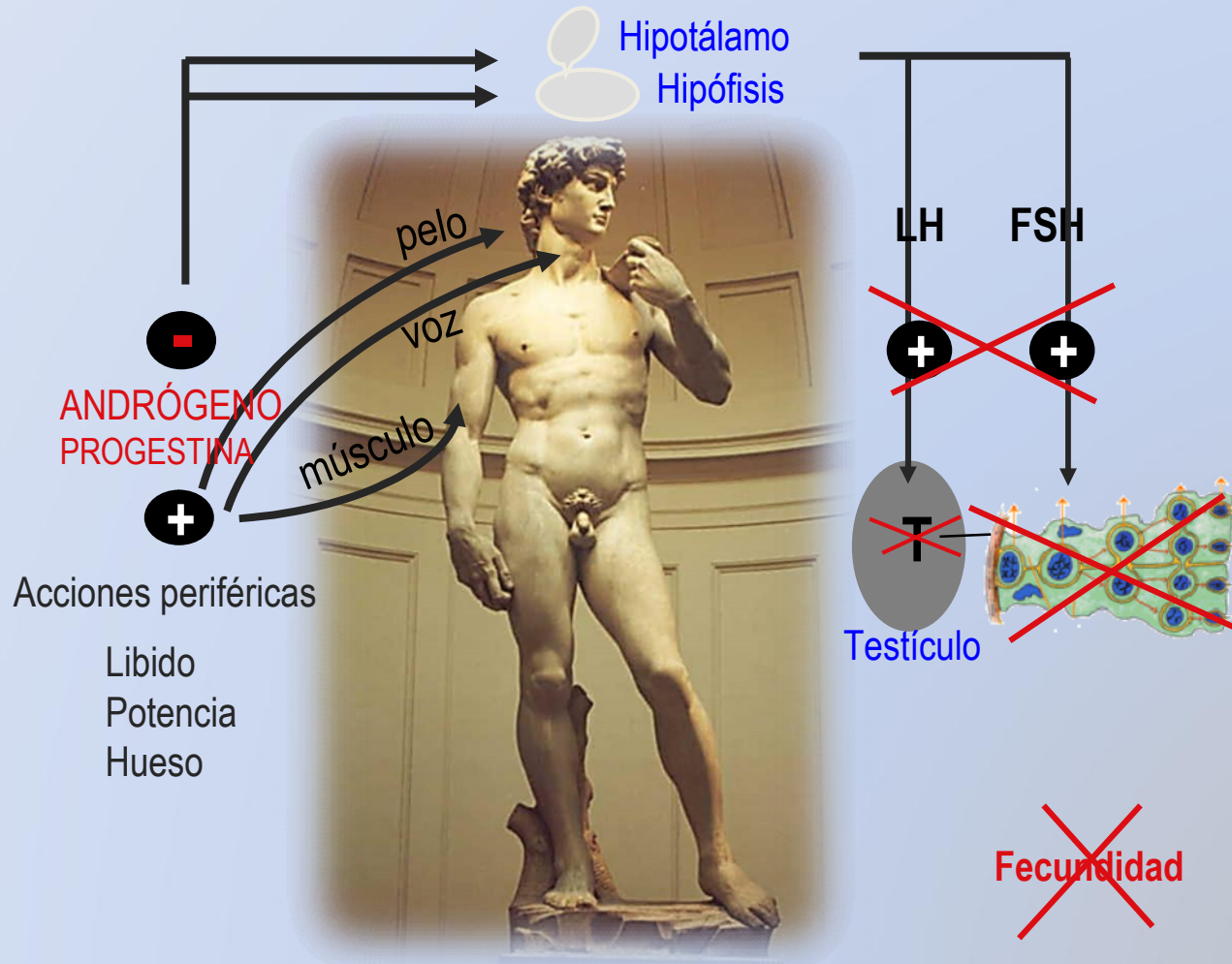
<sup>b</sup>No se sabe si estas progestinas actúan como andrógenos en el hombre. Estudios en ratón muestran que estas progestinas actúan como andrógenos para inhibir la producción de gonadotrofinas. *Attardi BJ y col. Mol Cell Endocrinol.* 2010;328:16

Regulación de la producción de testosterona y espermatozoides a través del circuito de retroalimentación. Las esferas con signos (+) y (-) indican las acciones estimulantes e inhibitorias, respectivamente.





Cuando se administra un andrógeno solo o combinado con una progestina se mantiene inhibido el circuito de retroalimentación. Esto implica la supresión de LH y FSH. Consecuentemente se inhibe la producción de testosterona, la espermatogénesis y la fecundidad. El andrógeno que se administra mantiene las acciones periféricas propias de los hombres. La inhibición se revierte cuando el hombre deja de usar las hormonas.



## Resultados generales de los estudios de anticoncepción hormonal para hombres

En los diferentes regímenes hormonales que han evaluado su efecto sobre la espermatogénesis se observa que:

- ❑ La espermatogénesis se suprime hasta oligozoospermia severa en el 10 de los hombres, alcanzando alrededor del 9 azoospermia. En los primeros estudios se observó que había hombres en los cuales la inhibición de la espermatogénesis no alcanzaba el nivel de oligozoospermia severa, este grupo de hombres se consideró “no respondedores”.
- ❑ El tiempo en alcanzar la oligozoospermia severa es entre 8 y 24 semanas, la mayoría demora entre 12 y 16 semanas. Este tiempo depende de variaciones individuales y de las hormonas que se usan, en los estudios se conoce como período de supresión y el hombre (o su pareja) debe usar un anticonceptivo de respaldo.
- ❑ Una vez que se suprime la espermatogénesis, esta se mantiene inhibida mientras dura el tratamiento. Excepcionalmente hay hombres que inician la recuperación durante el tratamiento.
- ❑ La recuperación de la espermatogénesis suele ser más lenta que la supresión de ella. El tiempo que demora en alcanzar la concentración de espermatozoides considerada fértil es entre 20 y 40 semanas. Este tiempo también depende de variaciones individuales y de las hormonas usadas.

## Tratamientos hormonales que han evaluado su efecto sobre la fecundidad del hombre: eficacia anticonceptiva

Tratamiento	No-responden* n/total	Exposición persona/año	Número de embarazos	Tasa de embarazo /100 persona-año (95% IC)
1- Enantato de testosterona 200mg /semana i.m.	8 / 357	280	4	1.4 (0.4 - 3.7)
2- Testosterona undecanoato 1g inicial más 0.5g /mes i.m.	9 / 305	143	1	2.3 (0.5-4.2)
3- Testosterona pellet 800mg i.a DMPA 300mg i.m /4 meses	2 / 53	35	0	0 (0-8)

\*Estos estudios usaron regímenes hormonales para los que había hombres que no respondían con inhibición suficiente de la espermatogénesis.

La fecundidad del hombre o la eficacia anticonceptiva de los tratamientos se evalúa cuando la supresión de espermatozoides alcanza niveles de oligozoospermia severa o azoospermia. A partir de ese momento la pareja usa como único método anticonceptivo las hormonas administradas al hombre y se determina el número de embarazos que se producen. Los 2 primeros trabajos establecieron la oligozoospermia severa en una concentración  $\leq 3$  millones de espermatozoides/mL de semen. El 3<sup>er</sup> trabajo la estableció en una concentración  $\leq 1$  millones de espermatozoides/mL de semen.

1- OMS, *Fertil Steril*, 1996, 65:821    2- Yi-Qun y col. *JCEM*, 2003; 88:562    3- Turner y col. *JCEM*, 2003, 88:4659

## Efectos secundarios más frecuentes provocados por el uso de hormonas anticonceptivas en el hombre

- Disminución de volumen testicular. Este efecto es un proceso fisiológico puesto que el testículo está en reposo, deja de producir millones de espermatozoides
- Cambios de libido, más frecuente aumento de deseo sexual.
- Aumento de peso.
- Aumento de acné, en ocasiones disminución.
- Cambios de ánimo, ansiedad, irritabilidad.

En general los efectos secundarios son leves a moderados y desaparecen durante el tratamiento o cuando este termina. Estos efectos son similares a los que producen los anticonceptivos hormonales en las mujeres.

## II Compuestos que actúan directamente en el testículo para impedir la espermatogénesis

- ❑ Detención de la meiosis: se estudian proteínas y cofactores necesarios para completar la división meiótica que puedan ser suprimidos a nivel molecular. Luetjens y col. JCE&M 2004,89:1926
- ❑ Gossypol es un compuesto extraído de las semillas de algodón usadas en China. Afecta la motilidad y la producción de espermatozoides. Puede ser irreversible y producir hipocalcemia, parálisis. Aitken RJ y col Int J Androl 1983;6:157-67
- ❑ Adjudin, usado en quimioterapias. Destruye las uniones entre célula de Sertoli-célula germinal. Debe ser dirigido directamente al testículo para evitar efectos adversos. Cheng CY y col. Contraception 2005;72:251-61
- ❑ CDB-4022, desarrollado como antihistamínico. Afecta la interacción célula de Sertoli-célula germinal. Hild SA J Androl 2007;28:621-9

### III Compuestos que actúan en el epidídimo o conducto deferente para evitar la maduración o son tóxicos para los espermatozoides

- ❑ EPPIN, participa en la motilidad progresiva y CRISP-1, permite la unión de espermatozoides y ovocitos. En monos se ha inducido la producción de anticuerpos contra estas proteínas, sin embargo no se ha podido mantener títulos elevados de anticuerpos en el tiempo. O'Rand y col. Science 2004;306:1189. Ellerman DA y col Fertil Steril 2010;93:2551-6.
- ❑ CatSpers , un canal de  $Ca^{++}$  , la adenil ciclasa soluble sAC y el intercambiador de Na/H sNHE, son proteínas específicas de los espermatozoides. El bloqueo de ellas suprime la hiperactivación y la capacitación de los espermatozoides. Gottwald y col. Mol Cell Endocrinol 2006;250:49-57
- ❑ RISUG es un polímero con propiedades espermicidas, fabricado en India y probado solo en ese país. Se inyecta en el lumen del conducto deferente, lo ocluye parcialmente y es tóxico para los espermatozoides, pero no se ha comprobado su reversibilidad. Guha SK y col. Int. J. Nanomedicine 2009;4: 55-64



**ICMER**

## RESUMEN I

- ✓ La demanda de métodos anticonceptivos para hombres es una realidad, ellos quieren controlar su propia fertilidad y participar en forma activa en la planificación de su hijos.
- ✓ Los métodos actualmente disponibles son: o poco efectivos; el condón y el coito interrumpido o difícil de revertir; la vasectomía
- ✓ Es indispensable desarrollar métodos efectivos y reversibles para el control de la fertilidad masculina
- ✓ El uso de andrógenos solos o combinados con progestinas como anticonceptivos es actualmente el método más promisorio y los estudios han demostrado que se puede suprimir la espermatogénesis y prevenir el embarazo



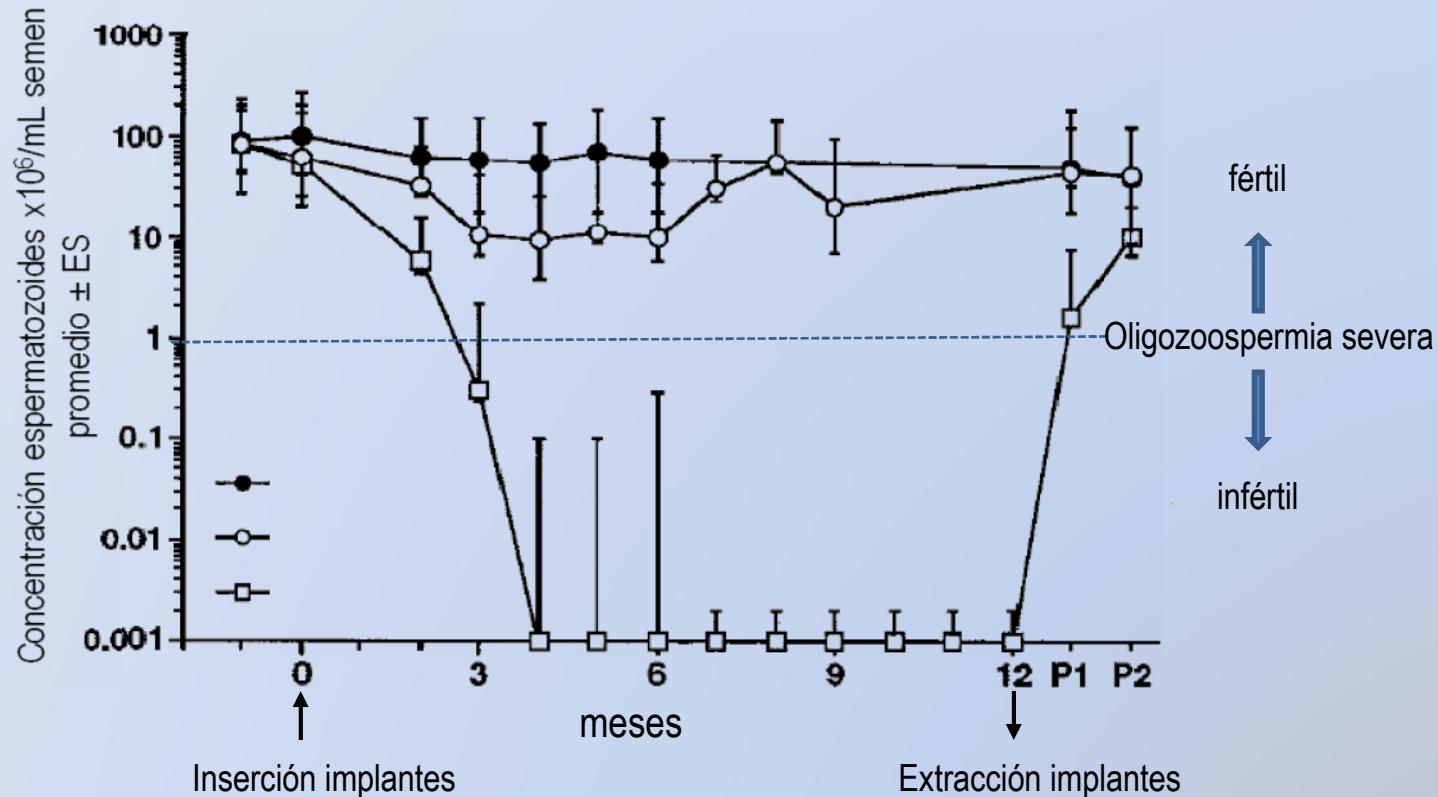
**ICMER**

## RESUMEN II

- ✓ Es importante que los hombres se empoderen de su derecho a la salud, lo que incluye cuidar su salud sexual y reproductiva y la de su pareja.
- ✓ Es necesario incentivar la participación directa de los hombres y su responsabilidad en la regulación de la natalidad de sus hijos
- ✓ Es indispensable sensibilizar a la sociedad en general y a los patrocinadores en particular sobre el beneficio y la necesidad de promover el desarrollo de métodos anticonceptivos para hombres, que sean eficaces y reversibles
- ✓ Es importante abrir los consultorios de atención primaria, a las necesidades de los hombres, ellos piden igualdad de género en la atención y muchas mujeres quieren terminar con la exclusión de los hombres

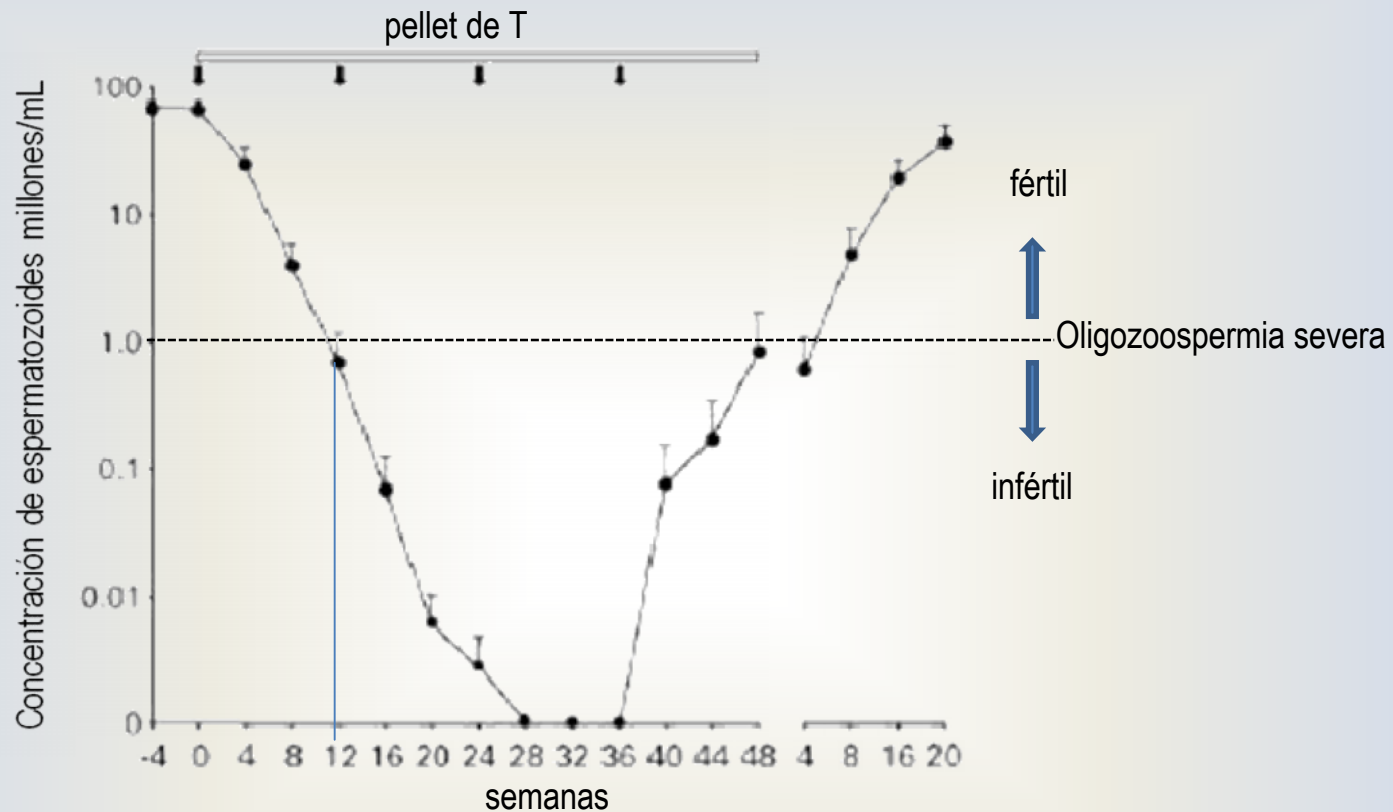


## Supresión de espermatogénesis por 7 $\alpha$ -metil 19-Nor-testosterona (MENT) administrado a través de implantes subcutáneos



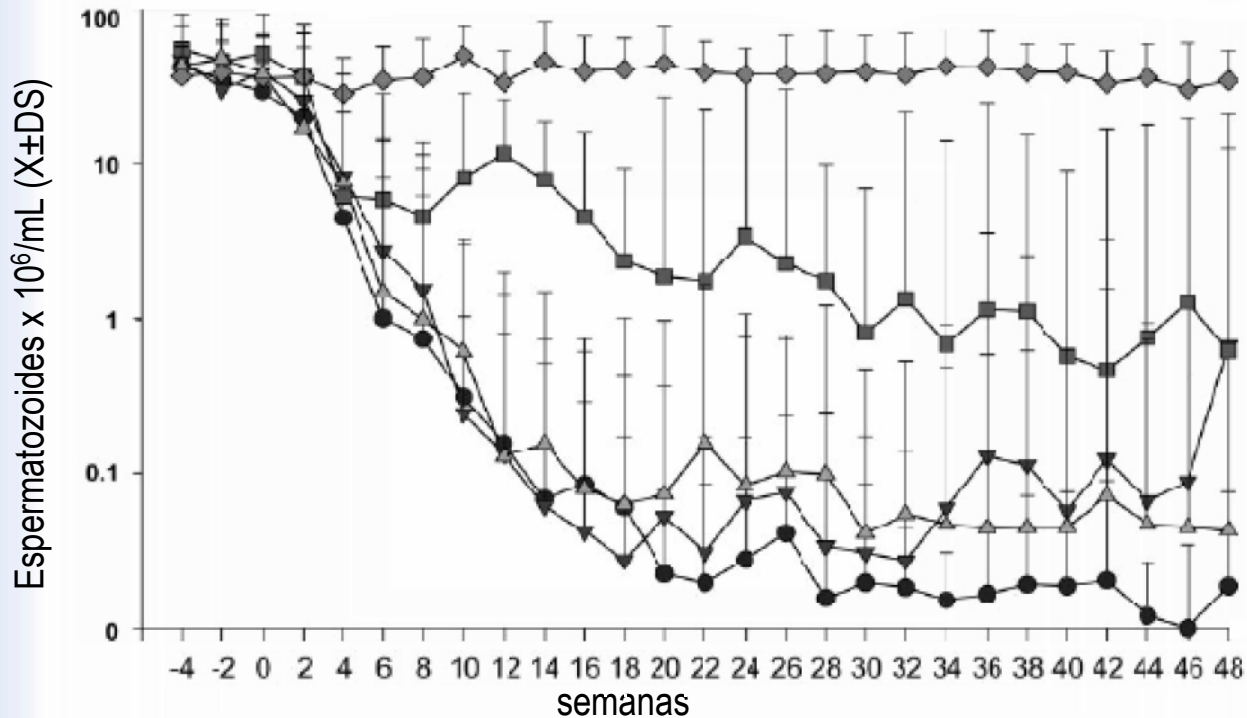
A 72 hombres sanos se les colocó 1, 2 o 4 implantes subcutáneos de MENT en el antebrazo, 24 hombres/dosis. Los que recibieron 4 implantes llegaron a oligozoospermia severa ( $\leq 1 \times 10^6$  espermatozoides/mL de semen) en 3 a 4 meses y se mantuvieron en azoospermia (0 espermatozoides/mL de semen) por más de 6 meses hasta que se extrajo los implantes. La recuperación de la concentración fértil de espermatozoides demoró alrededor de 4 meses.

## Supresión de la espermatogénesis por implantes de etonogestrel más pellet de testosterona



A 15 hombres se les colocó 3 implantes subcutáneos de etonogestrel (3 implanón) más 2 pellet de T cada 3 meses (400mg), por 1 año. A partir de las 16 semanas todos los hombres llegaron a oligozoospermia severa y a partir de la semana 28, todos estaban en azoospermia. Solo 1 hombre inició la espermatogénesis en la semana 40, antes de terminar el tratamiento, el resto permaneció azoospermico hasta la semana 48 en que se retiró el tratamiento.

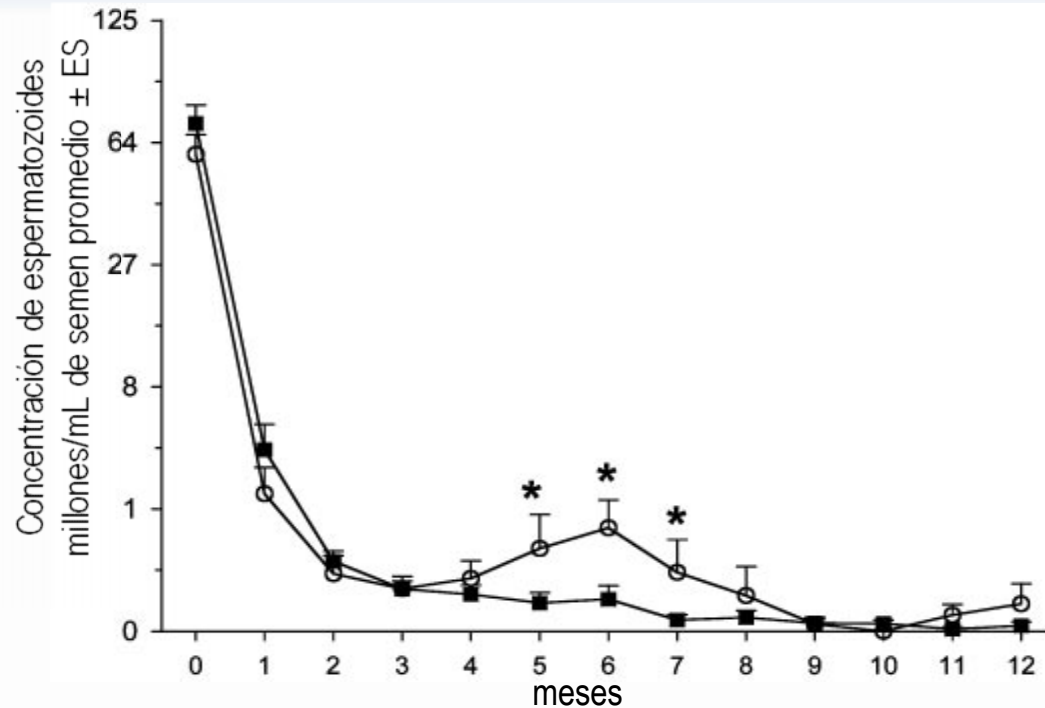
Supresión de espermatogénesis con inyecciones intramusculares de 1000 mg de testosterona undecanoato (TU) más 200mg de noretisterona enantato (NET-EN):  
Evaluación de la frecuencia de inyecciones



A 50 hombres se les colocó las inyecciones con diferente frecuencia, 10 por cada grupo. La frecuencia de inyecciones cada 8 semanas ● demostró ser la más efectiva para suprimir la concentración de espermatozoides. ■ Representa la concentración de espermatozoides en el grupo que recibió inyecciones cada 12 semanas. ▼ y ▲ representan frecuencias de inyecciones mayores en período de supresión, semana 0 a 12 y período de mantención, semanas 12 a 48. ◆ representa la concentración de espermatozoides sin tratamiento hormonal.

*Merigiola y col., J C E & M 2005,*

## Supresión de espermatogénesis con inyecciones de medroxiprogesterona (DMPA) más pellet de testosterona (T)



Ingresaron al estudio 55 hombres, con pareja estable de al menos 1 año. Se les colocó 4 pellet de T (4x200mg)/6 meses, subcutáneos en el abdomen más inyección i.m. de DMPA 300mg/3meses. Debido a síntomas de falta de T en los primeros 14 participantes, en los siguientes 41 se aumentó la frecuencia de inserción de pellet de T de 6 meses a cada 4 meses. Luego que la producción de espermatozoides se suprimió a concentraciones  $\leq$  de 1 millón/mL de semen, las 53 parejas que lograron esta meta estuvieron 1 año usando como único método anticonceptivo el tratamiento hormonal del hombre. **No hubo embarazos durante el período.**