

PROVIDA PRESS

Nº 283

4 de Julio de 2008

C/Joaquín Costa, 24 bajo derecha

46005 Valencia

Teléfono: 963331131 / Fax: 963201258



ASOCIACIÓN VALENCIANA PARA LA DEFENSA DE LA VIDA

O.N.G. DECLARADA DE UTILIDAD PÚBLICA

El uso de Provida Press no exige la referencia a la fuente por tratarse de un servicio voluntario y sin ánimo de lucro.

e-mail: provida@ono.es

Provida Press se archiva en www.provida.es/valencia

El material de Provida Press se puede encontrar clasificado temáticamente en: www.observatoriobioetica.com
(apartado Documentos)

SUMARIO:

INFORME:

LA CONTRACEPCIÓN HUMANA EN EL SIGLO XXI.

JUSTO AZNAR.

LA CONTRACEPCIÓN HUMANA EN EL SIGLO XXI

Aunque desde un punto de vista moral es clara la valoración negativa que el uso de los métodos contraceptivos merece, como queda claramente expuesto en la encíclica *Humanae Vitae*, cuyo 40 aniversario vamos a celebrar el próximo 25 de julio, desde un punto de vista técnico es de interés revisar la situación en que se encuentran dichos métodos, y sobretodo sus perspectivas de desarrollo en los próximos años.

Para ello, vamos a seguir una excelente revisión publicada en *The Journal of Clinical Investigation*, el pasado mes de abril (118; 1330-1343, 2008), en la que se abordan diversos aspectos de esta controvertida temática.

Desde la puesta a punto de la píldora anticonceptiva hace ahora unos 50 años, pues no hay que olvidar que el primer trabajo experimental sobre la acción de la progesterona y compuestos afines sobre la ovulación en conejas se publicó en 1953, se han producido escasos adelantos en la búsqueda de nuevos métodos contraceptivos, siendo el desarrollo del dispositivo intrauterino (DIU) recubierto de levonorgestrel, uno de los más significativos. La mayoría de los nuevos métodos se han basado en la ampliación de la utilización y uso de las hormonas esteroideas, que en general actúan inhibiendo la ovulación, pero los avances han sido lentos, especialmente debido a que el tiempo necesario para desarrollar nuevos métodos ha sido más largo y complicado de lo que en principio se había pensado. Además de ello, la puesta a punto de un nuevo fármaco en esta área, incluyendo la investigación básica y los ensayos clínicos pertinentes, puede durar entre 15 y 20 años y tener un coste superior a los 100 millones de dólares. Como consecuencia de ello el progreso en el área de la contracepción ha sido limitado.

Otro aspecto importante que en este terreno está centrando la atención es la necesidad de desarrollar métodos que, conjuntamente con su acción

contraceptiva, puedan prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, especialmente la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

DISTINTOS TIPOS DE CONTRACEPTIVOS

Los métodos contraceptivos, tanto para el hombre como para la mujer actualmente en uso son de cuatro tipos: a) métodos hormonales; b) esterilización; c) vacunas y d) métodos de barrera. Vamos a repasarlos brevemente.

MÉTODOS HORMONALES PARA LA MUJER

La mayoría de los métodos hormonales utilizan hormonas esteroideas que interfieren con la ovulación y con el normal desarrollo del ciclo menstrual. Pueden ser orales o no orales y pueden contener estrógenos solos o combinados con progestágenos o progestágenos solos.

Métodos orales

En relación con su mecanismo de acción se sabe que los estrógenos inhiben la liberación de la hormona folículoestimulante (FSH) hipofisaria, lo que previene la maduración del folículo ovárico. Los progestágenos inhiben la liberación de la hormona luteizante (LH), así mismo hipofisaria, lo que retrasa o impide la ovulación. Los progestágenos además también espesan el moco cervical, lo que dificulta la penetración de los espermatozoides hacia el útero.

Los anticonceptivos orales más utilizados se administran durante 21 días consecutivos, seguidos por 7 de descanso, en cada ciclo sexual. Cuando se toman correctamente y sin interrupciones, tanto cuando la píldora está constituida por un combinado de estrógenos y progesterona, como cuando solamente contiene progesterona, tienen una efectividad contraceptiva superior al 99%, es decir, que el índice de embarazos esperado sería inferior al 1% por año.

Métodos no orales

Estos métodos han sido diseñados fundamentalmente para evitar la necesidad de tomar la píldora durante 21 días seguidos, lo que es motivo frecuente de errores por parte de la mujer que la ingiere.

Estos métodos incluyen parches, anillos vaginales, implantes, inyectables y DIU's liberadores de esteroides.

Aunque algunos de estos métodos desde un punto de vista contraceptivo son útiles, dos de ellos, los parches y los anillos vaginales, favorecen el que las mujeres puedan desarrollar problemas tromboembólicos en mayor medida que cuando usan contraceptivos no esteroideos.

MÉTODOS HORMONALES PARA EL VARÓN

Los métodos contraceptivos masculinos están fundamentalmente basados en el uso de la testosterona, que como se sabe puede suprimir la espermatogénesis. Su acción se desarrolla especialmente inhibiendo la retroalimentación negativa del eje hipotalámico-hipofisario-testicular, lo que produce una disminución de la liberación de las gonadotrofinas hipofisarias FSH y LH. Esto causa una alteración de la función normal de las células de Sértoli y de la producción endógena de testosterona por las células de Leydig de los testículos.

Aunque se han evaluado numerosas combinaciones de andrógenos y progestágenos en el varón, en general todos los estudios se han realizado con escaso número de personas por lo que son pocos los ensayos clínicos bien planificados, pero en una reciente revisión que recoge 30 estudios sobre la contracepción hormonal masculina, se comprueba que existe una amplia variación en la proporción de hombres en los que se alcanza la azoospermia. Es decir, los resultados contraceptivos son inciertos. En otro estudio reciente promovido por la OMS, en el que un determinado número de hombres sanos

recibieron 200 miligramos de testosterona, administrada semanalmente por vía intramuscular durante seis meses, se consiguen esperanzadores resultados contraceptivos, pero la necesidad de las repetidas inyecciones intramusculares ha hecho que el método no haya sido bien aceptado.

ESTERILIZACIÓN

En relación con la esterilización femenina, parece ser que la realizada a través del cuello cervical del útero, sin necesidad de recurrir a medios quirúrgicos, es más económica, tiene menores complicaciones y una más rápida recuperación. Sin embargo la necesidad de realizar una histeroscopia hace que la posibilidad de utilizarla en los países en vías de desarrollo sea escasa.

Además de la esterilización quirúrgica, por vía transcervical o laparoscópica, recientemente se han desarrollado productos para esterilizar a la mujer, que así mismo se administran por vía transcervical, tales como líquidos, mecanismos similares al DIU, tampones o sustancias químicas irritantes.

En los hombres se ha intentado poner a punto métodos alternativos a la vasectomía, para mejorar la reversibilidad del proceso, en caso de que se desee recuperar la capacidad reproductora, como pueden ser los implantes o la utilización de geles, aunque sin éxitos objetivos.

VACUNAS CONTRACEPTIVAS

En la década de los 80 se desarrollaron numerosos estudios para tratar de encontrar una vacuna contraceptiva eficiente dirigida contra antígenos específicos tales como la gonadotrofina coriónica, la FSH o la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), sin embargo dichos estudios no han progresado en los últimos años como cabía esperar.

Las vacunas contraceptivas en los varones están todavía en una fase aún más preeliminar y únicamente ofrece algún viso de poder ser utilizada la que va dirigida contra el inhibidor de la proteasa epididimal (Eppin).

MÉTODOS DE BARRERA

Existen dos tipos: mecánicos y químicos. A menudo se utilizan conjuntamente, como en el caso del diafragma impregnado de alguna sustancia espermicida. Los mayores esfuerzos en este campo se han dirigido a mejorar el sistema mecánico de barrera, especialmente para su mejor adaptación a la vagina de las usuarias y a la utilización de materiales sin látex, para evitar los problemas alérgicos y a facilitar su inserción y remoción.

Igualmente, como anteriormente se ha comentado, se está investigando en métodos de barrera que a la vez de poder ser utilizados como contraceptivos, dificulten la infección por enfermedades de transmisión sexual, especialmente por el virus de la inmunodeficiencia humana.

También se han utilizado preservativos femeninos, pero estos no han alcanzado la amplia utilización que cabía esperar fundamentalmente debido a su elevado coste y a sus características de uso, no siempre fáciles para la mujer que lo utiliza.

Igualmente se ha propuesto el uso del nonoxinol-9, un espermicida químico, pero tampoco ha llegado a utilizarse ampliamente, pues su uso puede favorecer la infección por VIH.

Recientemente se ha intentado poner a punto otros productos alternativos con actividad contraceptiva y antimicrobiana, que pudieran cumplir la doble función contraceptiva y antiinfecciosa, sin que fueran irritantes para la mucosa vaginal, pero ninguno de ellos se ha demostrado totalmente eficaz.

EL MEJOR CONOCIMIENTO DE LOS MECANISMOS ÓMICOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA DE LA REPRODUCCIÓN PUEDEN SER UN NUEVO CAMPO PARA EL DESARROLLO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

En los últimos 25 años se han producido importantes avances en la genómica, con los nuevos descubrimientos sobre el genoma humano, así como en la proteómica, que como se sabe estudia la organización de las proteínas una vez generadas y su relación con las distintas funciones biológicas.

Sin duda, estos avances científicos contribuirán en un futuro próximo al mejor conocimiento del sistema reproductor humano, como están contribuyendo al mejor conocimiento de los procesos biológicos que regulan el desarrollo de otros sistemas de nuestro organismo.

Pues bien, los nuevos conocimientos genómicos y proteómicos relacionados con el sistema reproductor humano pueden contribuir al desarrollo de nuevos métodos contraceptivos, especialmente si se tiene en cuenta que en el momento actual existen más de mil genes reguladores de los procesos reproductivos, tanto en el hombre como en la mujer, sobre los que se conoce muy poco, y otras mil proteínas en los espermatozoides, sobre las que así mismo el nivel de conocimiento es escaso; pero de lo que no hay duda es que todas estas proteínas pueden constituir dianas para ser alteradas, lo que puede constituir la base para la puesta en marcha de nuevos sistemas contraceptivos.

Consecuentemente, parece que podían ponerse a punto nuevos métodos contraceptivos actuando sobre los mecanismos que regulan las distintas etapas del proceso reproductor, como puede ser el transporte de los gametos, el proceso de fertilización o la implantación del embrión.

NUEVAS POSIBILIDADES CONTRACEPTIVAS

Transporte de los gametos

El transporte del espermatozoide a través del aparato genital femenino está delicadamente regulado para garantizar la perfecta motilidad de los espermatozoides y su cronobiología para que lleguen hasta el ovocito en el momento adecuado y así poderlo fecundar adecuadamente.

Uno de estos mecanismos está relacionado con las condiciones del moco cervical, que en los momentos próximos a la ovulación se torna más fluido para facilitar el paso de los espermatozoides y que cuando termina ésta, en la segunda parte del ciclo, en la fase lútea, por la acción de la progesterona, de nuevo se espesa para dificultar el paso de los espermatozoides en un momento en que estos han dejado de ser útiles. Por ello, diversas acciones que alteren las modificaciones biológicas del moco cervical durante el ciclo sexual femenino podrían ser también la base de nuevos mecanismos contraceptivos.

Dentro de este apartado de modificaciones del transporte de los gametos otra posibilidad contraceptiva podría encontrarse en la modificación de la capacidad glicolítica de los espermatozoides, que favorece su movimiento a través del aparato genital femenino y su penetración en el ovocito.

De igual manera la modificación de la motilidad del espermatozoide cuando llega a la trompa puede dificultar su acción fecundante. En efecto, en ese momento el espermatozoide ofrece un patrón especial de motilidad denominado hiperactivación espermatozoidea, que favorece la onda motriz producida por los flagelos tubáricos. La hiperactivación del espermatozoide está promovida por la concentración de iones calcio, por lo que una acción dirigida contra dichos iones podría dificultar su motilidad en el momento de acercarse al óvulo y así dificultar el proceso reproductor. Consecuentemente, la alteración de estos mecanismos podría ser la base para el desarrollo de nuevos productos contraceptivos.

También es conocido que la motilidad de los espermatozoides cuando se acercan al óvulo es estimulada por diversos productos liberados por el propio ovocito durante el proceso de ovulación, por lo que el uso de fármacos que pudieran modificar la liberación de las señales que le ovocito emite, podrían alterar la motilidad de los espermatozoides y consecuentemente actuar como contraceptivos.

FERTILIZACIÓN

Aunque en los últimos años se han realizado considerables progresos en la identificación de los componentes de ovocitos y espermatozoides que intervienen en el proceso de fertilización, todavía existen bastantes incógnitas al respecto.

Uno de estos campos podría ser la actuación sobre el Eppin, que como se sabe, es un producto de las células de Sertoli y de las células endoteliales del epidídimo. Tras la eyaculación, el esperma se coagula, adquiriendo una estructura semejante a la de un gel, que posteriormente es encimática-mente degradado, en el transcurso aproximado de una hora, lo que facilita la posibilidad de movimiento de los espermatozoides por el tracto genital femenino y la posibilidad de alcanzar así con más facilidad el ovocito. Durante este proceso la estructura gelatinosa del esperma se degrada hacia una consistencia más licuosa. Los principales componentes estructurales del gel vesicular son la semenogelina I y la semenogelina II, las cuales son degradadas por el antígeno específico de la próstata (PSA), una serin-proteasa. Pues bien, el Eppin, que como ya se ha comentado se origina en las células de Sertoli y en las células epitediales del epidídimo, se une a las semenogelinas inhibiendo así la actividad del PSA y consecuentemente la actividad hidrolítica de las semenogelinas.

ALTERACIÓN DE LA IMPLANTACIÓN

Fármacos esteroideos

La búsqueda de productos que actúen en la fase de post-fertilización, y que consecuentemente dificulten la implantación en el endometrio del blastocisto ha sido reiteradamente buscada durante los últimos 50 años. Sin embargo, pocos productos han llegado a ser utilizados en la clínica humana. Solamente los antagonistas esteroideos de los receptores de la progesterona en el endometrio femenino han sido probados con éxito como contraceptivos, pues pueden dificultar e incluso impedir la implantación del embrión o también favorecer su desimplantación hasta 40 o 50 días después de haberse implantado. El fármaco que ha logrado una mayor utilización en esta área es la mifepristona o RU-486, que puede tanto impedir la implantación, por lo que ha sido utilizado como contraceptivo, como favorecer la desimplantación del embrión, actuando en este caso como abortivo.

Mecanismos no esteroideos

La utilización de microarrays para el estudio de determinados genes endometriales ha permitido comprobar que la regulación del periodo ventana que define el tiempo adecuado para la implantación del embrión, está genéticamente controlada. Sin embargo, las moléculas y mecanismos que regulan la receptividad endometrial para el embrión todavía no son bien conocidos. De todas formas, es esta un área que merece ser explorada para tratar de encontrar dianas sobre las que actuar, siempre dentro de la experimentación animal, como por ejemplo son el factor inhibidor de la leucemia (LIF), que aparece en las glándulas endometriales del útero de la rata a los cuatro días de estar preñada, pero que no aumenta en las ratas no preñadas. También la unidad α del receptor de la interleuquina-11, muestra un fenotipo de antiinfertilidad, por lo que la modificación de su actividad puede ser utilizada en el campo de la contracepción. Igualmente se sabe que la leptina está relacionada en la rata con problemas de infertilidad derivados de la reducida capacidad para producir blastocistos viables, por lo que también puede ser una diana útil en la búsqueda de nuevos contraceptivos.

Finalmente, un proyecto de investigación financiado por la OMS y por la fundación Rockefeller, ha identificado una interesante molécula la proproteína convertasa 6 (PC6), que se expresa tanto en el endometrio de la rata como en el de la mujer, y que parece estar relacionada con la adecuada función del periodo ventana de implantación del embrión, por lo que el bloqueo de la producción de la PC6, lo que se ha conseguido administrando secuencias cortas de péptidos polibásicos, induce infertilidad en las ratas.

Hasta aquí algunos de los aspectos técnicos que sin duda propiciarán en este siglo XXI nuevos avances en el campo de la regulación de la fertilidad humana. Pero al realizar una valoración global, técnica y ética, de estas prácticas no hay que olvidar que, como al principio se comentaba, las mismas merecen una negativa catalogación moral, por lo que este último aspecto no puede ser obviado al realizar una valoración global de la contracepción, humana.