

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.
- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Investigadora independiente, Limon, Costa Rica.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED, Sabana Sur
San José-Costa Rica

Teléfono: 8668002

E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com

ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA



Frente de la parada de buses Guácimo,
Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002

Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com

<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Anticoncepción masculina Male contraception



¹Dra. Pamela Baralis Aragón

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-8104-9257>

²Dr. Alejandro Corella Solano

Investigador Independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-5784-2872>

³Dra. Lai Yi Melissa Ye Ng

Investigador Independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0001-7789-4231>

Recibido
10/01/2021

Corregido
21/01/2021

Aceptado
04/02/2021

RESUMEN

En los últimos cincuenta años la anticoncepción se ha centralizado en la investigación y desarrollo de métodos anticonceptivos femeninos. Sin embargo, dado el aumento sin precedente de la población mundial y la alta tasa de embarazos no planificados surge la necesidad de buscar nuevos métodos que demuestren ser efectivos y seguros a largo plazo para los hombres. En el mercado actual, los métodos anticonceptivos disponibles para la población masculina se limitan a métodos de barrera y vasectomía. En el presente se encuentran en investigación métodos no hormonales los cuales aún permanecen en estadios iniciales y métodos hormonales que brindan la posibilidad de suprimir la espermatogénesis de manera efectiva y reversible. No obstante, pese a que los métodos hormonales se encuentran en etapas más avanzadas de investigación, aún no se encuentran disponibles en el mercado debido a que no cuentan con evidencia científica que respalde su comercialización.

PALABRAS CLAVE: anticoncepción; planificación familiar; espermatogénesis; andrógenos; testosterona.

ABSTRACT

In the past fifty years, contraception has been focused in the research and development of female contraceptive methods. However, given the unprecedented increase in world population and the high rate of unplanned pregnancies, the need to search for new methods for male that prove effectiveness

¹Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16660](#), correo: pameaba3@gmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16577](#), correo: acorella96@gmail.com

³Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16649](#), correo: laiyime@hotmail.com



and long term safety have arisen. Currently the methods of male contraception available in the market are male condoms and vasectomy. Nowadays non hormonal methods are under investigation but still remain in premature stages. Additionally there are investigations in course for hormonal methods that suppress spermatogenesis in a secure and reversible way; even though hormonal methods are in more advanced phases of investigation, these methods are not yet available for popular use because they do not have scientific evidence to support their commercialization.

KEYWORDS: contraception; family planning; spermatogenesis; androgens; testosterone.

INTRODUCCIÓN

Se estima que la población mundial se duplicó en el siglo XX y de mantenerse este aumento para el año 2050 se podría superar los nueve billones de personas en el mundo (1); por otra parte algunos estudios arrojan que aproximadamente un 45% de los embarazos en Estados Unidos no son planeados (2,3), lo cual genera un impacto social y económico importante (4). Existe una gran variedad de métodos anticonceptivos para mujeres con tasas de fracaso bajas (5), no así para hombres. El concepto de anticoncepción masculina tiene sus inicios en el siglo XVIII, con el uso del condón como método de barrera (5). Posteriormente se empezó a implementar la vasectomía a finales del siglo XIX, como método quirúrgico anticonceptivo en criminales, ambos métodos se siguen utilizando hasta la actualidad; (5,6), sin embargo, para el condón se han demostrado tasas fallo que oscilan entre un 13-18% en el primer año de uso (2,4), y la vasectomía presenta el inconveniente que no es fácilmente reversible (5).

Las investigaciones y el lanzamiento al mercado de anticonceptivos masculinos se ha quedado rezagada en los últimos años, ya que los hombres aún en la actualidad carecen de herramientas de planificación tanto hormonales como no hormonales que sean seguras, eficaces y reversibles (4). El objetivo de esta publicación es brindar al

personal de salud bases sobre la anatomía y fisiología masculina; e información actualizada sobre los métodos que actualmente se encuentran en investigación, su mecanismo de acción y los efectos adversos observados a corto plazo.

MÉTODO

Para realizar esta revisión bibliográfica se utilizaron bases de datos como Pubmed, Elsevier, UpToDate, además de libros de referencia sobre el tema de revisión. Los términos empleados para realizar esta búsqueda fueron “anticoncepción masculina”, “planificación familiar”, “espermatogénesis” y “testosterona”. Se seleccionó bibliografía publicada entre los años 2016 y 2021, tanto en inglés como en español. De la información obtenida, finalmente se seleccionó la de mayor importancia clínica y científica para garantizar así una revisión del tema actualizada y basada en la evidencia científica.

ANATOMÍA DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

El sistema reproductor masculino está compuesto por los testículos, un conjunto de canales que incluye las vesículas seminales, la próstata y estructuras de soporte como el escroto y el pene (7). Los órganos sexuales masculinos primarios son los testículos (8),

los cuales se encuentran dentro de las bolsas escrotales y contienen los túbulos seminíferos encargados de producir los espermatozoides (7). El epidídimo es un tubo contorneado que se encuentra superior a cada testículo y se encarga del almacenamiento de los espermatozoides durante su maduración (8).

El epidídimo desemboca en los conductos deferentes, cuyo trayecto involucra el canal inguinal y posteriormente ingresa a la cavidad pélvica. Estos conductos reciben inervación simpática del plexo hipogástrico inferior, promoviendo contracciones peristálticas que permiten la movilización del semen durante la eyaculación (8). Los conductos eyaculadores se forman de los conductos deferentes y desembocan en la uretra prostática (7).

Las vesículas seminales son glándulas que secretan un líquido alcalino, el cual contiene prostaglandinas, fructosa y fibrinógeno (7,8). La próstata es una glándula compuesta por cinco lóbulos que rodean la primera porción de la uretra y secreta un líquido lechoso que contribuye a la coagulación del semen posterior a la eyaculación (8). La uretra es un conducto que permite el paso de orina y semen. Por último, el pene se encarga de depositar el semen en la vagina. Está compuesto por dos cuerpos cavernosos y un cuerpo esponjoso que contiene la uretra (7).

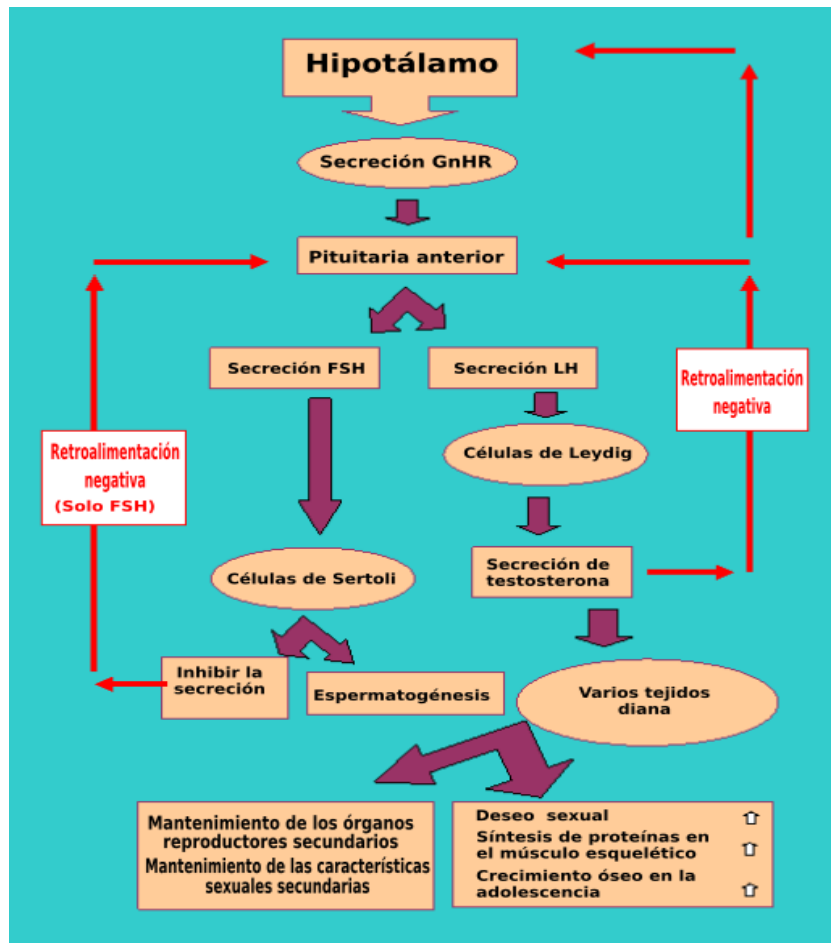
FISIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN MASCULINA

La reproducción masculina se encuentra mediada por mecanismos de autorregulación tanto positiva como negativa, los cuales se encargan de mantener la espermatogénesis por medio de diversos procesos, mediados por el eje hipotálamo-hipófisis-testículo (**FIGURA1**) (9). El hipotálamo se encarga de secretar de

manera pulsátil la hormona liberadora de gonadotropinas o GnRH por sus siglas en inglés; esta hormona estimula la parte anterior de la hipófisis de donde se libera la hormona folículo estimulante y la hormona luteinizante (FSH y LH, respectivamente) cada 90-120 min (9,10); la LH actúa sobre las células de Leydig, lo que desencadena una serie de procesos que finalizan en la producción de aproximadamente 5-7 mg de testosterona cada día (9); por otra parte la FSH estimula las células de Sertoli para que se produzca la inhibina B, un péptido testicular que induce una autorregulación negativa sobre la glándula pituitaria para inhibir la secreción de FSH (10). Cuando los niveles de testosterona se elevan sobre su límite normal, parte de esta hormona se convierte a estradiol por medio de la enzima aromatasa, y es este estradiol el que a nivel de hipotálamo e hipófisis causa un retrocontrol negativo, disminuyendo así los pulsos de GnRH y la secreción de LH. (9). Conocer el funcionamiento de este eje y su efecto directo sobre la espermatogénesis es fundamental para entender cómo actúan los anticonceptivos masculinos principalmente los de acción hormonal (11).

Estructuralmente los testículos tienen dos compartimentos; el intersticial, el cual contiene las células de Leydig, y el de túbulos seminíferos, formado por células de Sertoli, siendo este último el 90% de la composición testicular (9). Más detalladamente, en las células de Leydig, el colesterol se convierte en pregnenolona, por la acción de la enzima CYP11A1, luego esta pregnenolona pasa a ser 17 α -hidroxipregnenolona por medio de la CYP17A1, la CYP17 cataliza la conversión de la 17 α -hidroxipregnenolona a dehidroepiandrosterona (DHEA), la cual mediante la 17 β -HSD3 se convierte en Δ 5-androstendiol. Tanto el DHEA como Δ 5-

FIGURA 1. Fisiología del eje Hipotálamo-hipófisis-testículo. Imagen de dominio público



Fuente: Figura de dominio público, tomada de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Male_reproductive_hormone_chart.png

androstendiol pasan a la vía de los esteroides $\Delta 4$, convirtiéndose DHEA en $\Delta 4$ -androstenediona y la $\Delta 5$ -androstendiol en testosterona por la enzima 3β -HSD2 (10). Este proceso debe ocurrir de manera que la testosterona intratesticular se mantenga entre 40-100 veces más elevada que la testosterona sérica para lograr una espermatoogénesis eficaz (2).

Además de la testosterona se forman metabolitos activos como dihidrotestosterona (DHT) y estradiol los cuales en conjunto poseen efectos

fisiológicos fundamentales en el desarrollo como: fenotipo masculino, maduración sexual en la pubertad, función eréctil, libido, espermatoogénesis, entre otros (9).

En el compartimento tubular es donde ocurre la espermatoogénesis, la cual inicia durante la adolescencia en masculinos sanos, y consta de 3 fases: en la fase mitótica las células madre indiferenciadas se transforman en espermatoogonias, posteriormente en la fase meiótica las espermatoogonias pasan a ser espermatoocitos, y al ocurrir la meiosis se convierten en espermátides, finalmente

estas espermátides maduran a espermatozoides (9,12), de los cuales se estima que se producen entre 100-120 millones al día (9,10). Este proceso de maduración intratesticular dura aproximadamente 74 días. Adicionalmente el transporte del espermatozoides al epidídimo y los conductos eyaculadores requiere al menos 12-21 días (9). Como producto final en un espermograma normal se deben obtener más de 15 millones de espermatozoides por mililitro de espermatozoides (4).

ANTICONCEPTIVOS DE BARRERA

Los condones han sido utilizados por mucho tiempo como método de anticoncepción (12); sin embargo también tienen un rol fundamental en la prevención de enfermedades de transmisión sexual (ETS) (12,13), siendo este el único método de anticoncepción que brinda protección contra dichas enfermedades (14).

La principal desventaja es que poseen una baja eficacia anticonceptiva (12). La tasa de fracaso de los condones masculinos es del 13% (12-14). Estos porcentajes son atribuibles a uso inadecuado, inconsistente o ruptura (12-14). Se han registrado personas que presentan reacciones alérgicas al látex y sufren de irritación en la piel (13). A consecuencia de lo anterior, se han desarrollado condones de poliuretano; no obstante estos son menos efectivos que aquellos confeccionados con látex porque tienen un ajuste más holgado y se deslizan con mayor facilidad (12).

VASECTOMÍA

Es un procedimiento quirúrgico ambulatorio, en el cual se interrumpen y ocluyen los conductos deferentes para impedir el paso de la espermatozoides durante la eyaculación

(12,15). Se lleva a cabo mediante incisiones escrotales pequeñas y bajo anestesia local (12). El tiempo de recuperación es corto y los pacientes pueden retornar a sus actividades diarias en pocos días (15). Dicho procedimiento es considerado seguro, efectivo y más económico en comparación con la esterilización quirúrgica femenina (15); además la tasa de complicaciones asociadas es menor (12). La Asociación Americana de Urología establece que la tasa de fracaso posterior a la vasectomía es de 0.05% (14,15).

La principal desventaja es el periodo largo para determinar azoospermia, que es de aproximadamente 12 semanas (14). Aunado a esto, se han descrito casos en los cuales los pacientes presentan dolor testicular crónico. En un estudio realizado, se demostró que 27 de 33 pacientes con dolor testicular postoperatorio crónico presentó alivio de sus síntomas posterior a la reversión de la vasectomía (12). Debido a que existen reportes que asocian la vasectomía con el cáncer de próstata (12,16), se han realizado múltiples investigaciones que refutan lo anterior. En una revisión y metaanálisis publicado por la Revista de la Asociación Médica Americana (JAMA según sus siglas en inglés), no se evidenció relación entre la vasectomía y el cáncer de próstata de alto grado o en etapa avanzada (16). Se observó una débil asociación entre vasectomía y cualquier tipo de enfermedad maligna de próstata; sin embargo es poco probable que este procedimiento haya sido su causa, por lo que no se debe excluir el uso de este método de anticoncepción masculino (16).

La vasectomía se recomienda sólo en aquellos hombres que no deseen concebir en el futuro. La vasovasostomía es la técnica que se utiliza para la reversión de la vasectomía y la tasa de embarazo posterior

varía desde 50-75% (12,14). Por consiguiente, la vasectomía no se debe recomendar como método de anticoncepción totalmente reversible (12). Actualmente, solo el condón masculino y la vasectomía son las opciones anticonceptivas en el mercado para los hombres (3), por lo cual el índice de Pearl (TABLA 1.) solo se ha calculado en estos en la población general. Los demás métodos aún se encuentran en estudios preliminares.

| TABLA 1. Eficacia de métodos anticonceptivos masculinos según el Índice de Pearl | | |
|---|---------------------------|-----------------------|
| Método | Eficacia con uso perfecto | Eficacia con uso real |
| Condón masculino | 2 | 13 |
| Esterilización masculina (vasectomía) | 0.1 | 0.15 |

Fuente: Family planning/contraception methods [Internet]. World Health Organization; 2020 [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/family-planning-contraception>

ANTICONCEPCIÓN NO HORMONAL MASCULINA

Se define como aquella que no involucra la administración de hormonas o compuestos que bloqueen la acción o secreción hormonal (4,12). Estos métodos de anticoncepción reciben más interés por parte de los hombres ya que evita cualquier impacto en los niveles séricos de testosterona y en la función sexual (12).

Adjudin

Es un anti-espermatozoide que impide la adhesión de las espermátidas a las células

de Sertoli, causando infertilidad (12). Para aumentar la especificidad de este compuesto, se conjugó Adjudin con un fragmento recombinante de FSH para tener como tejido diana las células de Sertoli (2,12). De esta forma, fue posible disminuir las dosis necesarias para anticoncepción y por ende reducir efectos adversos como inflamación hepática (12). Aún se requiere más información que indique que es seguro iniciar estudios en humanos (2).

H2-Gamendazole

Es un derivado del ácido indazol carboxílico modifica la interacción entre las células de Sertoli y las células germinales (2). Se trata de un compuesto anti espermatozoide que impide la función de especialización ectoplásmica (4,12). Existen investigaciones realizadas en ratas que demuestran inhibición de la fertilidad en aquellas que recibieron dosis orales de H2-Gamendazole (4,12). A dosis bajas, se evidenció que el efecto fue reversible; sin embargo a dosis más altas, el impacto en la fertilidad fue irreversible (2). A fin de iniciar ensayos en humanos, se deben realizar investigaciones acerca de los efectos en dosis menores para minimizar el riesgo de toxicidad (12).

Inhibidores del ácido retinoico

La deficiencia de vitamina A desempeña un papel importante en la infertilidad masculina (13). Se ha desarrollado un fármaco que actúa como análogo de la bisdicloroacetildiamina (DBAD), que puede ser utilizado para detener la síntesis de ácido retinoico y por ende interrumpir la espermatogénesis (13). En el estudio WIN 18,446, se administró DBAD a 60 hombres con vigilancia por un año, obteniendo resultados positivos en cuanto a tolerancia y

eficacia del fármaco (2,4,13). No obstante, se evidenció una reacción de disulfiram (efecto antabus) severa con el consumo de alcohol, por lo cual se detuvieron los estudios (13). Por otro lado, BMS-189453 es un retinoide sintético que actúa como antagonista del receptor del ácido retinoico (2). En un ensayo se administraron dosis bajas a ratones y se evidenció su efecto anticonceptivo reversible, sin toxicidad sistémica (4).

Inhibidor de la proteasa epididimaria (EPPIN)

EPPIN es un gen dependiente de andrógenos que se expresa mayoritariamente en testículos y epidídimo (13). Se han identificado al menos tres funciones fisiológicas del EPPIN. Primero, posee una importante actividad antibacteriana y modifica la actividad proteolítica del antígeno prostático específico contra su sustrato seminal del plasma SEMG1 (2). Por otro lado, inhibe la motilidad de los espermatozoides cuando estos se unen al SEMG1 (6,13).

En último lugar, brinda protección en el tracto reproductor femenino al formar una capa adicional que previene hiperactivación prematura y maduración de los espermatozoides (6,13). En múltiples ensayos realizados, se ha demostrado que la inmunización contra EPPIN en aproximadamente 7 de 9 primates no humanos causó infertilidad (12). Además se evidenció que este efecto fue reversible al discontinuar las inmunizaciones (6).

Métodos vaso-oclusivos

En Asia se han realizado investigaciones con el fin de desarrollar un dispositivo anticonceptivo que produzca obstrucción del

conducto deferente y posteriormente pueda ser eliminado o disuelto para brindar reversibilidad (12,17). En la inhibición reversible de espermatozoides bajo guía (RISUG por sus siglas en inglés) se utiliza un dispositivo de oclusión con un medicamento inyectable en los conductos deferentes (12,13,17,18). Bajo guía ultrasonográfica, se instila un copolímero de anhídrido maleico de estireno estéril disuelto en dimetilsulfóxido en el conducto deferente (13,17); este procedimiento permite la oclusión de dichos conductos (12). Además el paso de los espermatozoides por el RISUG, provoca un estrés iónico y reducción de pH que causa daño acrosómico y por ende les impide fertilizar los ovocitos (18).

El RISUG posee características positivas que le brindan potencial para convertirse en un método de anticoncepción masculino (12,18). Entre estas ventajas, se pueden mencionar la azoospermia temprana en alrededor de cuatro semanas, la capacidad rápida y efectiva de ofrecer reversibilidad en estudios con modelos no humanos mediante la inyección de dimetilsulfóxido o bicarbonato de sodio que actúan como solventes parciales, otra ventaja es la duración del efecto por al menos 10 años sin efectos secundarios importantes (18). Aún no se cuenta con datos que respalden la eficacia y reversibilidad en análisis clínicos a gran escala (12). Actualmente el RISUG se encuentra en ensayos clínicos, en espera de ser aprobado para iniciar producción en masa (17,18).

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL MASCULINA

La anticoncepción hormonal masculina tiene como objetivo reducir la producción intratesticular de testosterona, y de esta

manera interrumpir la espermatogénesis y, por lo tanto, reducir el riesgo de embarazos no deseados (3,4,13).

El objetivo de este método de planificación es alcanzar la oligospermia severa en el espermograma, definida como una concentración de espermatozoides menor a 1 millón por mililitro de semen. Al lograr esto, se alcanza una tasa de fallo del método (es decir, de embarazos) aproximada del 1% por año, comparable con el uso correcto de las píldoras anticonceptivas femeninas (2,4,13).

Métodos hormonales basados en Testosterona

- Testosterona como agente único: la testosterona exógena abastece de andrógenos y estrógenos a los tejidos periféricos. Se requieren dosis supra fisiológicas para fines anticonceptivos, aumentando así el perfil de efectos adversos de estos fármacos (3).

- Enantato de testosterona (ET): se utilizó en estudios en las décadas de los 70's, 80's y 90's, demostrándose su eficacia anticonceptiva con dosis intramusculares (IM) semanales de 200mg. Al discontinuar su uso, se reanudaba la espermatogénesis normalmente (3,19).

- Undeconato de testosterona (UT): se

estudió como una alternativa más práctica que la anteriormente mencionada, ya que por su larga vida media se administraba mensualmente. Con dosis de 500mg IM cada mes, se logró una anticoncepción del 95%. La tasa de fallo se debe a que 5% de los hombres no lograban un

espermograma en rangos de oligospermia severa (3).

También existe el UT vía oral (VO), sin embargo, para ser eficaz necesita ser administrado 3 veces al día y causa elevaciones importantes de la DHT, generando preocupación por sus posibles efectos adversos (2,3).

- 17-Metiltestosterona: medicamento formulado para su uso vía oral, pero con hepatotoxicidad elevada por lo cual no se utiliza (2,3).

- Testosterona transdérmica: en forma de parche o gel. Esta vía suele tener pocos efectos adversos en comparación con la testosterona IM o VO. Por sí solos, no han logrado una supresión adecuada de las gonadotropinas, por lo tanto, su eficacia anticonceptiva no es alta. Combinado con progestágenos si alcanzan tasas altas de éxito (3).

- Testosterona como implantes subcutáneos: suelen tener una vida útil de 3 a 6 meses, y se consiguen concentraciones estables de testosterona. Al igual que los preparados transdérmicos, por sí solos no son útiles, deben de combinarse con algún progestágeno (5).

- Testosterona en combinación con progesterona: la adición de una progestina induce una supresión más consistente de las gonadotropinas, inhibiendo de una mejor manera la espermatogénesis. Además de esto, se utilizan dosis menores de testosterona, mejorando el perfil de efectos adversos (3,19).

- Testosterona con Levonorgestrel: el Levonorgestrel es una progestina con alta potencia androgénica. Se ha utilizado Levonorgestrel VO diario en combinación con ET IM semanalmente, y también implantes subcutáneos de Levonorgestrel junto con UT IM (3).
- Testosterona con Etonogestrel: el Etonogestrel se convierte en su metabolito activo Desogestrel. Se han realizado estudios con implantes subcutáneos de Etonogestrel en combinación con UT, demostrando una anticoncepción efectiva y bien tolerada (3,19).
- Testosterona con Enantato de Noretisterona: el enantato de Noretisterona es una progestina con efectos antiandrogénicos y antiestrogénicos. En combinación con UT logra altas tasas de anticoncepción, sin embargo, se detuvieron sus estudios por su perfil de efectos adversos (3,19).
- Testosterona con Acetato de Medroxiprogesterona (MPA) depósito: el MPA IM actúa como una progestina de vida media larga en mujeres, con eficacia anticonceptiva del 97%. En hombres se ha combinado el MPA IM cada 3 meses con implantes de testosterona cada 4 a 6 meses, siendo este uno de los métodos más prácticos por sus largos intervalos entre cada dosis (19).
- Testosterona con Nestorona: la Nestorona tiene una alta actividad como progestina, logrando una significativa supresión de las gonadotropinas. Se ha formulado dicha combinación como un gel tópico. Además, tiene un perfil de efectos adversos beneficioso (2,3,13,19). Este es de los medicamentos que actualmente siguen en estudios para valorar si eventualmente se comercializan (2,13).
- Testosterona con Acetato de Ciproterona (CPA): la CPA es un potente antiandrogénico y progestina, usado para el tratamiento del cáncer de próstata y para la anticoncepción femenina. Combinado con UT tiene una alta eficacia de contracepción y es bien tolerado (3).

Desafíos de la anticoncepción hormonal basada en testosterona

- Efectos adversos: el uso testosterona como agente único, requiere de dosis suprafisiológicas para lograr los efectos anticonceptivos y consigo trae una serie de efectos secundarios. El uso de testosterona combinado con alguna progestina permite utilizar dosis fisiológicas de testosterona, con un perfil de efectos adversos más favorable (5,19).

Los principales efectos adversos de la anticoncepción hormonal masculina son: dolor en el sitio de inyección (para los preparados IM), acné (efecto adverso más frecuente), ganancia de peso, fluctuaciones del ánimo, aumento de la libido, cambios en el comportamiento (lo más frecuente es un aumento de la agresividad), eritrocitosis y fatiga. Además de estos, también se han notado de manera menos consistente cambios en el perfil de lípidos (disminución de la HDL y aumento de

LDL), hipertensión arterial y cambios en la composición corporal. Se desconoce si pueden llegar a aumentar el riesgo cardiovascular a largo plazo (4,5,19). Por otro lado, la preocupación por un riesgo aumentado de cáncer de próstata aún existe, a pesar de que los estudios no han mostrado datos concluyentes al respecto (3,5,19).

- Variaciones raciales: la población asiática es la más susceptible a lograr oligospermia severa o azoospermia con estos regímenes anticonceptivos, en comparación con caucásicos. No se ha estudiado en población latina ni afrodescendiente. Se desconocen las razones de estas variaciones interraciales (5,19).
- Tiempo para alcanzar la eficacia y la recuperación: dos a tres meses es el tiempo requerido para alcanzar el efecto anticonceptivo deseado (similar a la vasectomía) (3,5). Lo que esto implica es que durante los primeros tres meses se debe de usar otro método anticonceptivo, el más comúnmente utilizado es el condón, siendo este un punto en contra para los usuarios, ya que suele ser considerado como un largo tiempo (5).
Estos métodos, al ser reversibles, ofrecen la posibilidad al hombre de suspenderlos si se busca la fertilidad. Para los seis meses de suspensión del tratamiento, un 67% de los hombres tienen un espermograma con más de 20 millones de espermatozoides por mililitro de semen, y es hasta los 24 meses que el 100% logran lo anterior (5,19). Factores que influyen en una reversión más pronta del espermograma son: mayor edad, etnia asiática, corta

duración del tratamiento, tratamientos con corta vida media, concentración previa de esperma alta, rápida supresión de la espermatogénesis y menores concentraciones de LH antes del tratamiento (5,19).

- Variaciones en la espermatogénesis: por un mecanismo desconocido, se ha notado que durante el uso de este tipo de anticoncepción pueden haber breves períodos con aumento en la producción de espermatozoides, aumentando en esos momentos el riesgo de embarazos no deseados. A esto se le llama “rebote de la espermatogénesis” (5).

Métodos hormonales libres de Testosterona

- Antagonistas GnRH: Son fármacos potentes a la hora de suprimir las gonadotropinas, logrando esto en pocas horas tras su administración. Se ha estudiado el uso de un antagonista de GnRH, llamado Nal-Glu, en combinación con ET, pero no demostró una mejor eficacia contraceptiva que ET por sí solo.
También se ha investigado el Cetrorelix con 19-Nortestosterona, pero como efectos adversos se constató una reacción anafiláctica grave. Hasta la fecha no se ha estudiado la posibilidad de utilizar estos fármacos como agentes inductores iniciales para la supresión de la espermatogénesis, y posteriormente utilizar solo testosterona para mantener dicha condición (3,5).
- Nuevos andrógenos
 - 7 α -Metil-19-nortestosterona (MENT): es un andrógeno que solamente se aromatiza y actúa

sobre el receptor de estrógenos, evitando los efectos sobre la próstata. Hasta el momento se han logrado resultados positivos, pero se debe de optimizar la dosis y su vía de administración (2-5).

- Undeconato de Dimethandrolona (DMAU): molécula que in vivo se transforma a su droga activa, Dimethandrolona, que se une directamente al receptor androgénico y receptor de progesterona, logrando con un solo agente todo el potencial anticonceptivo necesario. Se está formulando como un agente VO, constituyendo una “píldora masculina”, análoga a los anticonceptivos orales femeninos. En los estudios que se han realizado, el DMAU ha logrado reducir las gonadotropinas y la testosterona a niveles efectivos de contracepción, sin causar importantes efectos de hipogonadismo (como disminución de la libido o disfunción eréctil). El fármaco tiene efecto androgénico fuera de los testículos, por lo que se ha observado que los usuarios pueden desarrollar ganancia de peso, eritrocitosis, reducción del HDL y acné. También se está estudiando una presentación inyectable que se coloca cada 3 a 6 meses (2-5,13,19).
- 11β-Metil-19-nortestosterona 17β-dodecylcarbonato (11β-MNTDC): agente con actividad de andrógeno y progestágeno, en presentación VO. También se ha demostrado su alta tolerabilidad y eficacia en

estudios preclínicos, con un perfil de efectos adversos similar al DMAU, por lo cual su potencial como “píldora masculina” podría desarrollarse en los próximos años (2,4,19).

CONCLUSIONES

La anticoncepción masculina tiene el potencial de generar un impacto en el aumento poblacional desmedido y los embarazos no planificados debido a que existen nuevas opciones de anticoncepción que permiten que los hombres puedan desempeñar un rol activo en la planificación familiar.

Los métodos anticonceptivos masculinos hormonales han comprobado ser efectivos, seguros a corto plazo y reversibles; no obstante es necesario realizar estudios randomizados controlados y metanálisis, sobre su uso en poblaciones más heterogéneas para determinar su seguridad a largo plazo y que de esta forma obtengan la aprobación reglamentaria necesaria para su comercialización. A su vez, las herramientas anticonceptivas no hormonales evidencian un futuro prometedor en sus estudios preclínicos; pese a esto, se requieren más análisis para iniciar las pruebas en humanos.

En la actualidad, la aceptación de métodos anticonceptivos masculinos novedosos, reversibles y seguros tiene la capacidad de revolucionar la planificación familiar en el mundo; a pesar

de esto, se deben superar desafíos que requieren de esfuerzos económicos mediante el apoyo financiero de entes públicos o privados, puesto que se trata de un tema de salud pública.

REFERENCIAS

1. Sewak R, Teng B, Learman L, et al. Male contraception: Prospects for sound and ultrasound. *Medical Hypotheses*. 2017; 107: 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.06.010>
2. Long JE, Lee MS, Blithe DL. Male Contraceptive Development: Update on Novel Hormonal and Nonhormonal Methods. *Clin Chem* 2019; 65(1): 153-160. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.295089>
3. Chao JH, Page ST. The current state of male hormonal contraception. *Pharmacol Ther*. 2016;163:109-17. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.03.012>
4. Roth MY, Amory JK. Beyond the Condom: Frontiers in Male Contraception. *Semin Reprod Med* 2016; 34(3):183-90. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571435>
5. Thirumalai A, Page ST. Male Hormonal Contraception. *Annu Rev Med*. 2020;71:17-31. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042418-010947>
6. O'Rand MG, Silva EJ, Hamil KG. Non-hormonal male contraception: A review and development of an Eppin based contraceptive. *Pharmacol Ther*. 2016; 157: 105-11. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.004>
7. Fernández-Tresguerres JA, Ruiz C, Cachofeiro V, Cardinali DP, Escriche E, Gil-Loyzaaga PE, et al. *Fisiología Humana*. 4th ed. México: McGraw-Hill; 2016.
8. Morton DA, Foreman KB, Albertine KH. *The Big Picture: Gross Anatomy*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
9. Matsumoto A, Anawalt B. Male reproductive physiology. *UpToDate*. (2020) <https://www.uptodate.com/contents/male-reproductive-physiology>
10. Melmed S, Auchus R, Goldfine A et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14TH edition. Philadelphia: Elsevier; 2020. <https://doi.org/10.33029/9704-4951-6-PEND-1-848>
11. Yuen F, Nguyen B, Swerdloff R, et al. Continuing the search for a hormonal male contraceptive. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2020; 66: 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.003>
12. Amory JK. Male contraception. *Fertil Steril*. 2016; 106(6): 1303-1309. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.036>
13. Delgado JD, González DD, Aguayo CJ, Muñoz CD, Ruvalcaba JR, Rangel IC, et al. Nuevos métodos anticonceptivos masculinos. *Lux Médica* 2020; 15(45): 37-54. <https://doi.org/10.33064/45lm20202870>
14. Woodhams EJ, Gilliam M. In the Clinic. Contraception. *Ann Intern Med* 2019; 170(3). <https://doi.org/10.7326/AITC201902050>
15. Patel J, Nguyen BT. Vasectomy: An Opportunity for Obstetricians and Gynecologists. *Clin Obstet Gynecol*. 2020; 63(2): 289-294. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000520>
16. Bhindi B, Wallis CJD, Nayan M, Farrell AM, Trost LW, Hamilton RJ, et al. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*; 177(9): 1273-1286. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2791>
17. Rubin R. Work Progresses on Male Contraceptives, but Hurdles Remain. *JAMA*. 2017; 318(13): 1208-1210. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10302>

18. Khilwani B, Badar A, Ansari AS, Lohiya NK. RISUG® as a male contraceptive: journey from bench to bedside. Basic Clin Androl. 2020; 30:2. <https://doi.org/10.1186/s12610-020-0099-1>
19. Gava G, Meriggiola MC. Update on male hormonal contraception. Ther Adv Endocrinol Metab. 2019;10:2042018819834846. <https://doi.org/10.1177/2042018819834846>