

AVANCES EN TECNOLOGIA DE LA ANTICONCEPCION (*)

ANNA-RIITTA FUCHS (**)

Es completamente innecesario enfatizar la necesidad de la anticoncepción en un mundo en el que cada año se agrega ochenta millones de individuos. En sólo 25 años la población mundial habrá duplicado su tamaño actual. En muchos lugares del mundo la escasez de alimentos y otros recursos naturales está haciéndose ya evidente, en otras, las consecuencias de las tasas de crecimiento de la población se sienten principalmente en el deterioro del ambiente. En todas partes del mundo las presiones de las poblaciones siempre crecientes y más jóvenes son capaces de crear desorden y violencia social y política.

En lo que concierne a los individuos, la carga de una excesiva fertilidad no deseada con sus altos riesgos para la salud de la madre y del recién nacido y el desgaste financiero de la familia cae pesadamente sobre aquellos con recursos limitados y más deprivados económicamente; porque ellos carecen de la información y los servicios apropiados.

¿Pero es necesario desarrollar nuevos anticonceptivos? Con el desarrollo

de los dos más modernos anticonceptivos, con una efectividad de casi 100 %, como son la píldora y los D.I.U.s, a muchos les parecería que la tecnología del control de nacimientos ya no necesita mejoramiento y ellos ven el problema simplemente como un asunto de servicio, distribución y fomento del uso de los métodos actuales.

Aunque la tasa de uso de anticonceptivos entre las mujeres norteamericanas está entre las más altas del mundo, la incidencia de embarazos no deseados es de proporciones epidémicas, de acuerdo a un estudio reciente de la Comisión de Crecimiento Poblacional y el Futuro Americano. En los Estados Unidos, un tercio de los usuarios de cualquiera de los métodos anticonceptivos tiene un embarazo no deseado cada cinco años.

Las mujeres norteamericanas en su gran mayoría seleccionan los métodos anticonceptivos más modernos, como el D.I.U. y la píldora. Pero estos métodos fracasarán en la prevención de embarazos, en un 5% de estas mujeres en cualquier año. Esto se muestra en la Tabla 1, la cual da las tasas de fra-

(*) Adoptado del Informe Anual de la División Biomédica, 1974 de Dr. S.J. Segal.

(**) Científica Asociada. The Population Council División Biomédica The Rockefeller University New York, New York.

TABLA N° 1
EFFECTIVIDAD DE METODOS
ANTICONCEPTIVOS ACTUALES

Tasas de fracaso 12 - mes (en porcentaje)

Métodos	Entre parejas que embarazo su próximo intentan demorar	Entre parejas embarazos evitar nuevos que intentan
Píldora	7	4
D.I.U.	15	5
Condón	21	10
Diafragma	25	17
Espuma	36	22
Ritmo	38	21
Ducha	47	40
Tasas globales Todos los métodos	26	14

Fuente: Norman Ryder, "Contraceptive failures in the United States, *Family Planning Perspectives*, 5, N° 3 [Summer (1973)], pp. 133-142.

caso para los diversos anticonceptivos comúnmente usados entre las parejas que intentaron demorar su próximo embarazo; y entre las parejas que quisieron evitar más embarazos. Es evidente que la motivación de las parejas fue un factor importante que contribuyó a la alta tasa de fracaso, pero aún entre las parejas que estuvieron altamente motivadas los mejores métodos disponibles fracasaron en la prevención del embarazo para un 5% de estas mujeres.

Estas cifras de los Estados Unidos parecen fortalecer la noción común de que la píldora es más efectiva que el D.I.U. Es interesante comparar los resultados de los Estados Unidos con resultados recientes de un estudio de la efectividad del uso de anticonceptivos bajo circunstancias diferentes y dentro de diferente contexto económico y cul-

tural. La Figura 1 (Fuente: John Laing en "Estudios en Planificación Familiar", 5: 302, 1974), representa gráficamente las tasas de embarazo entre usuarios de anticonceptivos en las Filipinas. La tasa de embarazo global post aceptación es la proporción de aceptantes que resultaron embarazadas durante un período designado posterior a la aceptación. No se hace distinción si el embarazo fue deseado o no. Como puede verse en esta ilustración, en un plazo largo el D.I.U. fue mucho más efectivo para evitar embarazos que la píldora, de acuerdo al estudio de las Filipinas. Las tasas de continuidad mucho más altas de usuarios del D.I.U. comparadas con otros métodos en el estudio referido, también enfatizan la mayor efectividad del D.I.U. bajo estas circunstancias. (Figura 2).

Estos hechos indican deficiencias en todos los métodos anticonceptivos disponibles actualmente y ofrecen evidencia sustancial acerca de la necesidad de mayores avances, si es que los niveles deseados de fertilidad se desea sean disminuidos.

Considerando las regulaciones exigidas sobre la seguridad y efectividad de nuevas drogas y el proceso largo y costoso del desarrollo de ellas ¿Es realista asumir que nuevos anticonceptivos podrían ser desarrollados en un período razonable?

El descubrimiento de nuevos métodos de anticoncepción seguros y efectivos depende en una mejor comprensión de la biología de la reproducción. De acuerdo con el Dr. S.J. Segal del Consejo de Población los siguientes anticonceptivos nuevos o modificados pueden desarrollarse dentro de un período de 3 a 5 años, sobre la base de

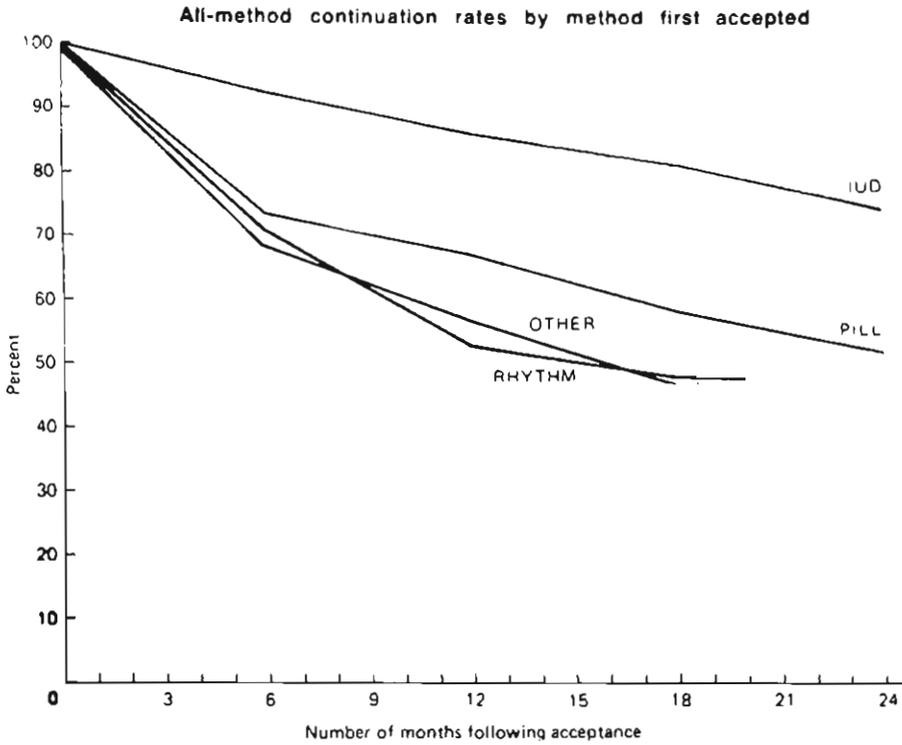


Fig. 1.—Tasas de embarazo acumulativas globales por método primero aceptados en clínicas de planificación familiar en Filipinas. Fuente: John E. Laing. *Studies in Family Planning* 5: 302, 1974.

los conocimientos actuales y sin necesidad de estudios fundamentales para establecer su factibilidad.

1.— Métodos usados por los hombres
(Cuadro Nº 1)

Es un gran avance en la tecnología anticonceptiva actual, el hecho de que finalmente se haya enfocado atención al desarrollo de anticonceptivos orales o inyectables para los hombres.

1. Métodos basados en una combinación esteroideal para detener la pro-

ducción de espermatozoides para ser administrado por vía oral, inyectable o por implantación subcutánea.

Algunas pruebas en hombres han establecido que es posible suprimir la producción de espermatozoides con un progestágeno sintético (Frick, 1973), manteniendo niveles normales de testosterona en el plasma circulatorio, por medio de terapéutica con andrógeno, y que este procedimiento es fácilmente reversible. La dosis de progestágeno sintético requeridas para suprimir el

Overall post-acceptance pregnancy rates by method first accepted

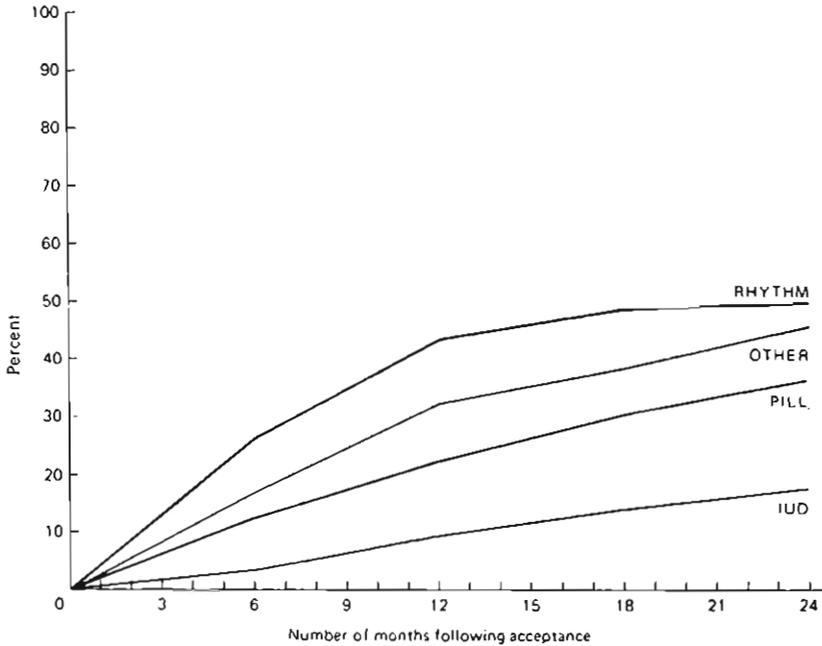


Fig. 2.—Tasas de continuidad en todos los métodos por método primero aceptado en clínicas de planificación familiar en Filipinas. Las figuras se refieren al porcentaje de aceptantes nuevos que estaban usando todavía anticonceptivo de cualquier clase después del intervalo especificado. Fuente: John E. Laing. *Studies in Family Planning* 5: 302, 1974.

cja hipófisis pituitaria en hombres, es mucho más elevada que aquella que es requerida en mujeres para suprimir la descarga cíclica de LH. Coutinho (1974, IPPF Medical Bulletin 8, 1) ha mostrado que cuatro inserciones de un progestágeno potente el norgestrienone, no tuvo efecto en el recuento de espermatozoides durante doce semanas mientras que el mismo tratamiento es efectivo en mujeres para suprimir la ovulación. Después de la administración oral de 50 mg. dos veces a la semana, el recuento de espermatozoides cayó notablemente, 30% de los hombres llegaron a ser azoespérmicos después

de seis semanas. El recuento de espermatozoides aumentó al término del tratamiento. Mientras que los efectos en la libido y potencia no fueron serios, hubo clara evidencia de aumento de peso. Se necesitan estudios toxicológicos cuidadosos de esta forma de tratamiento, y sus posibles efectos sobre la descendencia. La investigación por lo tanto tiene que proseguir en dos direcciones: (1) investigación aplicada y desarrollo para seleccionar las mejores combinaciones de progestágeno y andrógeno, entre aquellos ahora disponibles y las mejores rutas de administración; (2) estudios básicos en animales

CUADRO Nº 1

METODOS EN EL HOMBRE

1. Método combinado progestágeno-testosterona por vía oral, parenteral o implante subcutáneo.
2. Detención de la producción de espermatozoides por medio de inyecciones trimestrales.
3. Anti-andrógeno para prevenir maduración de espermatozoides en el epididimo vía oral e implante.
4. Oclusión reversible del conducto deferente.
5. Dispositivo intra-ductal.

y humanos sobre algunos problemas de seguridad y efectos secundarios potenciales.

El tipo de método reversible que sería factible realizar con este trabajo es una inserción biodegradable o un andrógeno que podría durar un año o más tiempo, suplementado por una píldora semanal o una inyección semi-anual de progestágeno. La posibilidad de una doble inserción (andrógeno y progestágeno) con una duración de un año o más, es incierta al presente pero no está descartada.

2. Detención de la producción de espermatozoides, por medio de inyecciones trimestrales.

Por lo menos tres componentes se han ensayado en pequeño número de hombres y se ha probado la supresión de la espermatogénesis. Ellos son el Propionato de Testosterona, el Enantato de Testosterona y el Acetato de Medroxiprogesterona (Steinberger, 1971). Los

problemas potenciales son una pérdida de la libido o desarrollo de ginecomastia cuando se utiliza progestágenos, y ansiedad médica sobre probables desórdenes metabólicos o riesgos cardiovasculares cuando se utilizan andrógenos potentes. Aún así, este enfoque es suficientemente prometedor, para garantizar el estudio de diversos esteroides sintéticos y sus esteres, para la inhibición de la espermatogénesis, libre de efectos secundarios inaceptables.

3. Anti-andrógenos para evitar la maduración de espermatozoides en el epididimo.

Este método se basa en la observación de que la maduración epididimal de los espermatozoides es un fenómeno dependiente de los andrógenos. Ensayos en un limitado número de hombres se han iniciado sobre la base de la observación hecha en ratas a las que se dió un anti-andrógeno, el acetato de ciproterona por inserción subcutánea

(Prasad et. al., 1970). En esos estudios los espermatozoides epididimales no llegaron a adquirir la movilidad que normalmente ocurre con resultados estériles sin pérdida de la libido. Aunque la ruta de administración por inserción subcutánea para adquirir actividad sistémica vía el sistema circulatorio no sería factible en hombres, no puede descartarse la posibilidad de acción local por implantaciones en el escroto, contiguo al epididimo. Entre tanto se han comenzado algunos ensayos en humanos, recibiendo la droga en tabletas orales diariamente, pero las posibilidades de éxito del régimen parecen pequeñas, en vista de la experiencia previa con la droga para otros propósitos.

4. Oclusión reversible de vasos deferentes.

Actualmente están en estudio clínico diversos clips móviles que pueden aplicarse a los vasos deferentes a través de una pequeña incisión escrotal, y por lo menos de dos aparatos que, por un procedimiento más complicado, pueden ser colocados dentro de la vasa.

Uno de éstos es un enchufe simple hecho de polietileno diseñado para extracción quirúrgica subsecuente, si así se desea. El otro es una microválvula hecha con el fin de dejarse permanentemente fijada dentro de los vasos, con una manipulación simple es posible colocar la válvula en posición abierta o cerrada, como se desee. Todavía no ha emergido un método de clip enteramente satisfactorio; aquellos que han sido ensayados hasta ahora o no cierran el vaso o causan necrosis de los tejidos subyacentes. Los ganchos o enchufes hasta ahora ensayados tienen las mismas desventajas.

5. Aparato intra-ductal.

Ha sido ensayado clínicamente, con solo éxito parcial, el ensayo consiste en causar necrosis o inmovilidad de los espermatozoides por medio de la colocación de un cuerpo extraño no oclusivo. (Lee, 1972).

En este primer experimento, con cerca de mil sujetos voluntarios, se suspendió seda quirúrgicamente dentro del lumen de los vasos y se fijó suavemente a la superficie perivasal para facilitar su extracción, subsecuente. Ahora, los que están realizando estos experimentos están comenzando pruebas con cuerpos extraños intra-vasales, farmacológicamente activos, incluyendo filamentos de cobre o zinc. El efecto de estos iones en animales es inmovilizar los espermatozoides o causar separación de cabeza y cola. Las primeras pruebas en hombres se basan en observar estas características morfológicas de los espermatozoides eyaculados. Aun si estas pruebas fueran exitosas pasará algún tiempo antes que puedan comenzar pruebas de efectividad anticonceptiva, puesto que cuando existe alguna posibilidad de daño parcial de los espermatozoides se acarrearán difíciles problemas de teratología.

II.— Métodos usados por la Mujer

(Cuadro N° 2)

1. Progestágenos inyectables de largo término.

Estos componentes tienen la gran ventaja de que la participación activa es limitada. Dos componentes han sido suficientemente utilizados para haber sido comercializados en algunos países como inyecciones anticonceptivas trimes-

trales. Los componentes son acetato de Medroxyprogesterona (Deprovera) y Enantato de Noretindrone. Las tasas de embarazo sin bajas pero las tasas de continuidad en el uso son desalentadoras. Esto se debe principalmente a anomalías en el patrón de hemorragia. En Tailandia, McDaniel et. al., 1974 ha tenido notable éxito en el uso de este anticonceptivo visitando áreas rurales remotas a intervalos trimestrales.

La mayoría de las mujeres, después de experimentar hemorragias irregulares al comienzo, tienden a la amenorrea. El retorno a la fertilidad en mujeres que interrumpen esta forma de anticoncepción fue satisfactorio aunque un tanto retardado si se compara con el anticonceptivo oral. Cada componente tiene importantes consecuencias con respecto a la seguridad y reversibilidad aun no resueltas. Con el creciente nivel de su uso, estos problemas podrían resolverse dentro de tres años. Mientras tanto prosigue la búsqueda de otros compuestos que puedan ser utilizados con seguridad como anticonceptivos inyectables y por sistemas de liberación lentos y constantes que proveerán progestágenos desde el punto de la inyección. Se ha comenzado una prueba clínica con un conductor inerte biodegradable que es lentamente hidrolizado de modo que va liberando las moléculas de progestágenos.

2. Implantación subcutánea de progestágenos.

Este nuevo método de anticoncepción se ha probado ahora, que es efectivo por períodos de al menos un año y está en una etapa avanzada del desarrollo del producto (Countinho et al., 1972). En su forma presente, el méto-

do requiere la inserción y extracción, en condiciones estériles, de tubos silásticos o varillas conteniendo hormonas, las cuales liberan lentamente el esteroide a tasas relativamente constantes. Se han probado diversos progestágenos, pero todavía no ha sido seleccionado el componente óptimo. Entre tanto prosiguen las pruebas clínicas con ocho compuestos diferentes complicando el uso de uno a seis implantaciones. En adición, se han desarrollado las primeras implantaciones, biodegradables, las cuales fueron puestas a juicio clínico hacia 1974.

3. Anillo intra-vaginal conteniendo progestágenos.

Un trabajo comprensivo ha sido terminado para establecer que la absorción de progestágenos por la mucosa vaginal puede ser usada como la base para la supresión de la ovulación (Mishell y Lumkin, 1970).

La efectividad anticonceptiva y la aceptabilidad de un producto basado en este principio están siendo estudiados ahora en pruebas de campo; están bajo investigación tres diferentes progestágenos. Los compuestos son incorporados al silástico y moldeados en la forma de un anillo, similar al tamaño y forma del borde de un diafragma vaginal. El anillo puede ser insertado por la mujer y dejado en el lugar un mes o más. Se prosiguen estudios, sobre la base de dejar el anillo en el lugar por uno o dos meses o por el intervalo completo entre períodos de sangrado espontáneo. Este nuevo método se está experimentando en el desarrollo de un producto, con ingeniería y modificaciones de diseño en progreso para redu-

cir costo y uniformizar tasas mensuales de liberación de esteroides.

4. Brazaletes anticonceptivos conteniendo progestágenos.

La absorción de esteroides a través de la piel, un principio largamente empleado para propósitos cosméticos, está siendo probado como base para anticoncepción. Al presente las pruebas preliminares en mujeres implica el uso de silástico como el transportador de progestágenos en la forma de un brazaletes ajustado al brazo. Las pruebas clínicas se están llevando a cabo con tres diferentes compuestos y con dos diferentes formas de brazaletes de silástico. El trabajo que se necesita para desarrollar el brazaletes anticonceptivo es principalmente el diseño de un producto y la prueba clínica subsecuente. El principio de la administración del esteroide por esta ruta está suficientemente establecido. La factibilidad para la anticoncepción depende de un diseño de brazaletes que provea una tasa de absorción suficientemente constante.

5. Nuevos dispositivos anticonceptivos intrauterinos.

Ensayos más o menos extensos están en progreso, con lo menos siete nuevos tipos de dispositivos intrauterinos. Varios de éstos incorporan el principio de utilización del D.I.U. como un portador de un agente anticonceptivo que actúa localmente en el lumen uterino (cobre, progesterona o un agente no esteroide). Los dispositivos de cobre son los más avanzados en prueba. Ellos ya están en venta en varios países europeos y uno de ellos, la T de Cobre, será introducido en India en un programa de gran escala. Otro, el 7 de Co-

bre, ha sido puesto en el mercado en los Estados Unidos. Existen diversas versiones de la T de Cobre bajo experimentación. El que ha sido ensayado por más largo tiempo, es el TCu 200, puede dejarse en el útero por lo menos dos años, pero probablemente, no más de cuatro años a fin de mantener máxima efectividad. Esta limitación de tiempo es superada con modelos más nuevos que pueden tener también una efectividad anticonceptiva más alta que el TCu 200. El 7 de Cobre ha sido diseñado y ensayado para ser reemplazado cada dos años, haciéndolo así menos atractivo para uso del sector público, particularmente en los países en desarrollo. El D.I.U. que libera progesterona, también en forma de dispositivo plástico en forma de T, tiene una limitación similar en efectividad a través del tiempo. La tecnología actual permite que el dispositivo libere la hormona por aproximadamente un año y esta es la versión que está siendo probada. La efectividad anticonceptiva de este dispositivo no ha sido aún establecida. Aunque algunas mujeres han usado cuerpos extraños intrauterinos conteniendo varios agentes anticonceptivos no esteroideales, esta experimentación está en una etapa inicial. No ha sido seleccionada ni la forma del portador ni la química precisa a ser utilizada en experimentación a gran escala.

Las esperanzas para un rendimiento mejorado de los dispositivos intrauterinos inertes que están actualmente siendo ensayados se basan en modificaciones del diseño, el valor del cual solo puede ser determinado por extensa prueba clínica. Una modificación, el Antigon F, emplea una membrana diseñada para cubrir una area relativa-

mente grande de la superficie del endometrio. Otra es la forma de Y para colocarla en los ángulos uterinos y presionar sobre los orificios uterino tubaricos.

6. Píldora mensual o supositorio para inducir la menstruación.

Los pocos compuestos que han sido ensayados como posibles agentes luteolíticos oralmente activos suprimen el corpus luteum y producen una descarga menstrual por eliminación de la progesterona, soporte requerido por el endometrio para sostener implantación. Uno de estos aminoglutetamida suprime la función del corpus luteum, pero no suficientemente para producir el efecto deseado. Este compuesto no está siendo ensayado con más extensión en mujeres como inductor de la menstruación, pero muchos de sus análogos están siendo sintetizados y seleccionados en animales para pruebas clínicas posibles.

Existía alguna esperanza que una prostaglandina producida naturalmente, absorbida vía un supositorio vaginal o rectal, pudiera actuar sistemáticamente para suprimir el corpus luteum humano. Este uso de prostaglandina F_2 y E_2 ha sido estudiado con limitado éxito, pero habrá un esfuerzo continuo en esta línea en tanto que análogos de prostaglandina sean sintetizados (Southern, 1972).

Otro enfoque experimental a la inducción de la menstruación en mujeres es el uso de progestágenos sintéticos a la mitad o fase luteal del ciclo a fin de suprimir la producción de progesterona endogenous con dosis de un progestágeno que no mantendrá una implantación reciente. Se experimentó en mujeres cuatro progestágenos sinté-

ticos y se encontró que causan reducción de la función del corpus luteum, pero el efecto no fue suficiente para vencer la acción luteotrópica de la gonadotropina coriónica. Un compuesto está todavía en ensayo en este régimen (Johansson, 1971).

La promesa de un método anticonceptivo basado en el principio de la inducción de la menstruación en un ciclo que haya sido o no fértil, garantiza un esfuerzo de investigación de la más alta prioridad. En este enfoque podría estar la solución a los problemas de seguridad asociados con formas de dosaje continuo de anticoncepción hormonal; una solución que podría asegurar casi perfecta efectividad.

No solamente deberían ensayarse los compuestos disponibles, como ciertamente ocurrirá, sino que deberían llevarse a cabo programas especiales para desarrollar otros compuestos sintéticos.

7) Píldora mensual para suprimir la ovulación.

Ha sido experimentada una combinación de compuestos administrada una vez al mes, con el propósito de suprimir la ovulación. Los esteroides usados son absorbidos del tracto gastrointestinal, conservados en tejido adiposo y liberados gradualmente a través del mes.

Los resultados, sin embargo, han sido suficientemente desalentadores para que la compañía auspiciadora abandone los planes para el desarrollo del producto en los Estados Unidos y la limitada distribución actual en otros países probablemente cesará en poco tiempo.

Ningún compuesto está siendo ensayado al presente, mas una búsqueda

CUADRO Nº 2

MÉTODOS EN LA MUJER

1. Progestágeno inyectable de depósito.
2. Implantes subcutáneos de progestágenos.
3. Anillo intravaginal conteniendo progestágenos.
4. Brazalete contraceptivo conteniendo progestágenos nuevos.
5. Nuevos dispositivos intrauterinos o intra-cervicales.
6. Supositorio o píldora mensual para inducir la menstruación.
7. Píldora mensual para suprimir la ovulación.
8. Píldora, inyección o supositorio mensuales para regularizar la ovulación - mejorar ritmo.
9. Píldora post-coital para uso continuado.
10. Píldora pre-coital para alterar el moco cervical - prevenir penetración de espermatozoides.
11. Píldora semanal para alterar el desarrollo endometrial.
12. Abortivo químico.
13. Esterilización química o por electro-coagulación.
14. Inmunización de la mujer con compuestos antigénicos de HCG.

concertada de un compuesto anti-ovulatorio efectivo en la forma de una píldora mensual tendría muchas posibilidades de éxito.

- 8) Píldora, inyección o supositorio mensual para regularizar la ovulación como base para mejorar el "Ritmo".

Una de las drogas para mejorar la fertilidad que activa sobre el hipotálamo, induciendo ovulación, ha sido ensayado en mujeres con ovulación normal como un medio para regularizar

la ovulación en una forma predecible. El objeto de este estudio fue mejorar el uso anticonceptivo de la abstinencia periódica por medio de una ovulación a períodos precisos. Esta prueba no tuvo éxito puesto que, en los meses sucesivos de uso, el intervalo entre la ingestión de la droga y la ovulación aumentó en una forma no predecible.

Ahora que la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LRH), ha sido identificada, aislada y aun sintetizada, las posibilidades de utilizar este

polipéptido para regularizar la ovulación en mujeres con ciclo normal ha sido sometido a examen clínico (Kastin et al., 1972). Los pocos casos hasta ahora conocidos indican la factibilidad potencial del procedimiento y se han identificado los problemas que requieren más estudio. Estos incluyen la posibilidad de ovulaciones múltiples, el modo conveniente de administración y la consistencia de la respuesta. Existe ahora un proceso continuo de síntesis y ensayo de análogos de LRH, con el propósito de inducir ovulación regulada y con la esperanza de desarrollar antagonistas que causarían patrones aceptables de ciclos anovulatorios para fines anticonceptivos.

9) Píldora post-coital para uso continuado.

Aunque se dispone actualmente del dietilestilbestrol, para reducir las posibilidades de embarazo que siguen a exposición sexual aislada en la mitad del ciclo, los efectos secundarios y la interrupción del ciclo son de tal naturaleza que hacen el procedimiento inaceptable para la anticoncepción post-coital regular. Se han ensayado experimentalmente dos de los progestágenos sintéticos, como píldora post-coitales regularmente usadas, pero con efectividad muy baja y considerable desorganización del patrón de sangrado. Se ha sugerido una de ellas como una posible píldora "Mañana después" y la otra como píldora "Minutos después".

Diversos componentes relacionados estructuralmente con el dietilestilbestrol, tienen actividad anticonceptiva post-coital en animales de laboratorio y tres de éstos se han ensayado en mujeres, sin éxito. Otros de esta serie están dis-

ponibles para ensayo, y uno está en prueba clínica de la India (Kamboj et al. 1970). Este tipo de componente tiene una actividad anticonceptiva potencial que no ha recibido adecuada atención en el pasado.

10) Píldora pre-coital para alterar el moco cervical.

La progesterona induce el espesamiento del moco cervical de modo que durante el ciclo normal, una barrera natural a la penetración de la esperma existe durante la fase post-ovulatoria. Al menos dos compuestos con actividad oral como progestágenos sintéticos se han ensayado para efecto selectivo sobre el moco cervical en dosis que no influenciarían otros tejidos que reaccionan a los progestágenos. Al comienzo se creyó que uno de estos compuestos podría causar espesamiento preovulatorio del moco cervical en la mujer, dentro de las dos horas después de tomar la píldora, pero se demostró que era una respuesta inconstante, no confiable para fines anticonceptivos. Hasta el presente no ha sido identificado ningún compuesto con esta única actividad deseada, pero prosiguen varias pruebas con los progestágenos convencionales tomadas antes o cerca al momento del coito.

11) Píldora semanal para alterar el desarrollo endometrial.

Está en proceso de desarrollo un progestágeno sintético que puede tomarse semanalmente como anticonceptivo oral (Sakis y Azadiam, 1970).

Al presente, parece que el método tendrá una tasa de embarazo similar a aquella de la conocida como la mini-píldora y tendrá una función simi-

lar con respecto a las irregularidades de la hemorragia. Así la ventaja si existe, estará en la diferencia en el horario de administración.

12) Aborto químico.

El uso de las prostaglandinas naturales o sus análogos sintéticos como abortivo en el primer trimestre ha sido estudiado extensamente, pero las desventajas parecen pesar más que las ventajas [Southern, 1972].

El progreso dependerá de la síntesis de nuevos análogos los cuales por selección pueden ser más potentes cuando actúan sobre el miometrio que sobre otro músculo liso. Tales estudios, sin duda continuarán en los próximos años, pero la única perspectiva inmediata para la aplicación de la actividad de contracción uterina de las prostaglandinas recientemente disponible en los Estados Unidos está en el uso en lugar de la solución salina hipertónica intra-amniótica o la histerotomía, para la terminación del embarazo del segundo trimestre, como un procedimiento hospitalario. Ningún otro abortivo químico está actualmente en investigación que se conozca. Se piensa que varios de los agentes citotóxicos utilizados en quimioterapia del cáncer son embriotóxicos o placentotóxicos cuando son dados a las mujeres en la iniciación o muy temprano durante el embarazo. Sobre esta base, el Metotrexate, disponible para el tratamiento del corio-carcinoma, ha ganado reputación como un efectivo abortivo químico, pero no ha sido sujeto a evaluación controlada cuando es utilizado para este propósito. Una evaluación cuidadosa de este compuesto o compuestos con actividad relacionada, podría proveer, en uno o dos

años, un análisis de la relación riesgo-beneficio cuando se utiliza en lugar del aborto quirúrgico.

13) Esterilización química o electrocoagulación.

Ahora están siendo ensayados en forma extensa, métodos para causar el cierre del orificio uterino de la trompa, por la vía trans-cervical. Está siendo estudiada por diversos grupos la instalación de una suspensión acuosa de quinacrina. En adición, al menos un agente esclerosante ha demostrado ser efectivo en una pequeña serie de casos.

Particularmente para situaciones en las que espacio para camas hospitalarias es limitado, la esterilización femenina como un procedimiento ambulatorio resultaría en un mayor uso de este método para la limitación de la fertilidad aunque la irreversibilidad todavía limitaría su atractivo para mujeres jóvenes de baja paridad. También está en una etapa avanzada de investigación el uso de la cauterización trans-cervical del orificio útero tubario con la ayuda de visualización histeroscópica. En efecto, este procedimiento está ahora suficientemente ensayado para ser utilizado por personal médico con entrenamiento especializado suficiente.

14) Inmunización de mujeres con gonadotropina coriónica.

Aunque todavía se requiere considerable trabajo básico, ha habido algún trabajo preliminar limitado, con sujetos voluntarios que han recibido antígeno coriónico humano purificado, como una inoculación destinada a desarrollar anticuerpos al componente biológicamente activo o HCG. Ultimamente,

fragmentos de la molécula, ya sintentizada, podría utilizarse en asociación con moléculas portadoras altamente antigénicas. Portadores coordinados podrían ser aquellos antígenos ampliamente utilizados en programas de inmunización en salud pública (Talwar, 1974). El propósito es interferir con el rol temprano, esencial, del HCG para establecer el embarazo de modo que la menstruación esperada tendrá lugar aún en el caso de un ciclo fértil. Una sola inoculación, se presume, duraría más o menos indefinidamente, pero son factibles los medios de hacer reversible el procedimiento. Por ejemplo, el efecto de la inmunización puede superarse con el uso de progestágenos exógenos a fin de establecer un embarazo. Existen problemas asociados con reacciones cruzadas con hormona luteinizante pituitaria y la posibilidad de enfermedades por complejos inmunes que necesitan ser resueltos antes que pueda ser posible su aplicación clínica ilimitada.

Estos, los diecinueve procedimientos anticonceptivos experimentales catorce son para mujeres y cinco para hombres, son perspectivas realísticas para una nueva metodología anticonceptiva, en un futuro cercano, puesto que ellos ya han alcanzado la etapa de investigación clínica significativa. Cualquier método potencial que todavía no haya tenido algún grado de prueba clínica está varios años distante de aplicación práctica, dado el tiempo necesario para establecer la eficacia y seguridad.

Esta amplitud de actividad en el ensayo de anticonceptivos nuevos o modificados es un cambio bienvenido desde hace unos pocos años, cuando la investigación aplicada en anticoncepción era principalmente la búsqueda,

por la industria, de progestágenos sintéticos que compitieran favorablemente con la entonces píldora para el control de la natalidad, pero que era en esencia duplicar el método original.

De entre los avances que se conocen sean factibles y están siendo ensayados, es posible que dentro de unos pocos años el armamentarium anticonceptivo incluirá un método de inmunización para mujeres, para los hombres una píldora suplementada por el reemplazo anual de implantaciones subcutáneas anuales para mujeres, un DIU óptimo, inyecciones bimensuales o semi-anuales para hombres o mujeres, una píldora mensual para tomarse al final de cada mes y producir la menstruación sea que el ciclo haya sido fértil o no, y por último, si esta lista de posibilidades no resulta en anticoncepción "casi perfecta", un abortivo químico seguro y efectivo.

De otro lado, **ninguna** de estas innovaciones puede ser definitivamente exitosa por razones de seguridad, falta de adecuada efectividad o problemas insuperables de ingeniería del producto. El significado del nivel actual de la investigación aplicada en anticoncepción se aprecia en mejor perspectiva cuando se reconoce que aquellos métodos experimentales más ciertos de tener éxito si continúan los esfuerzos por su desarrollo son aquellos más similares a los métodos existentes y pueden, por lo tanto, tener el más pequeño impacto programático. Aquellos que son los más innovativos y diferentes, teniendo la mayor probabilidad de perfeccionamiento sobre los métodos actualmente disponibles, son más inciertos de sobrevivir las fases futuras de experimentación crítica.

REFERENCES

- COUTINHO, E.M.: Male Contraception. IPPF Medical Bulletin 8, 3, 1974.
- COUTINHO, E.M., DE MATTOS, C.E.R., SANT'ANNA, A.R.S., ADEODATO FILHO, J., SILVA, M.C., TATUM, H.J.: Further studies on long term contraception by subcutaneous silastic capsules containing megestrol acetate. Contraception 5: 389, 1972.
- FRICK, J.: Control of spermatogenesis in men by combined administration of progestin and androgen. Contraception 8: 191, 1973.
- JOHANSSON, E.D.B. Depression of the progesterone levels in women treated with synthetic gestagens after ovulation. Acta endocrinol 68: 779, 1971.
- KAMBOJ, V.P., KAR, A.B., ROY, S. GROVER, P.K., ANAND, N.: Antifertility activity of 3, 4 -trans-2, 2dimethyl-3 phenyl-4 [p-(β pyrrolidino-ethoxy)-phenyl] 7-methoxy-chroman. Indian J. Exp. Biol. 9: 103, 1971.
- KASTIN, A.J., SCHALLY, A.V., GUAL, C., ARIMURA, A.: Release of LH and FSH after administration of synthetic LH releasing hormone. J. Clin Endocrinol 34: 753, 1972.
- LAING, J.E.: Differentials in contraceptive use effectiveness in the Philippines. Studies in Family Planning 5 (10) 302, 1974.
- LEE, H.Y.: Studies on vasectomy IX current status of reversible vas occlusion method. Korean J. Urol 13: 17, 1972.
- MCDANIEL, E.B. and PARDTHAISONG, T.: Depot medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent; return of fertility after discontinuation of use. Contraception 8: 407, 1973.
- MISHELL, D.R. and LUMKIN, M.E.: Contraceptive effect of varying dosages of progestogen in silastic vaginal rings. Fertil Steril 21: 99, 1970.
- PRASAD, M.R.N., Singh, S.P., RAJALAKSHIMI, M.: Fertility control in male rats by continuous release of microquantities of cyproterone acetate from subcutaneous silastic capsules. Contraception 2: 165, 1970.
- RYDER, N.: Contraceptive Failures in the United States. Family Planning Perspectives 5: (3) 133, 1973.
- SAKIZ, E. and AZADRIAN-BOULANGER, G.: R-2323, an original contraceptive compound. Excerpta Medica 210: 46, 1970.
- SOUTHERN, E.M. (ed.) The Prostaglandins. Clinical Applications in Human Reproduction, Menstrual Regulation and Interception of Pregnancy p. 497 and Prostaglandins in Therapeutic Abortion. Summary of Present Status. o. 523. Mount Kisco, N.Y., Futura Publ. Co., 1972.
- STEINBERGER, E.: Hormonal control of mammalian spermatogenesis. Physiological Rev. 51: 1, 1971.
- TALWAR, G.: Proc. 26th Int. Cong. Physiol. Sci., New Delhi, Oct. 20-26, 1974. Raven Press (in press), 1975.