



FACULTAD DE BIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA ANIMAL

TRABAJO FIN DE GRADO
MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS



Lucía Pérez Jiménez

Tutor: Rosendo Miguel García Hernández

Curso 2022/2023

ÍNDICE

RESUMEN	1
1.INTRODUCCIÓN	2
2.ANATOMÍA DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO	3
3. EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-TESTICULAR.....	7
4. CONTROL HORMONAL DE LA ESPERMATOGÉNESIS	8
5. PROCESO DE MADURACIÓN DE ESPERMATOZOIDES	9
6.EYACULACIÓN	11
7.MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS	11
7.1. ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS HORMONALES	13
7.1.1. Acetato de segesterona (Nestorona).	14
7.1.2. 7 α -metil-19-nortestosterona (MENT)	14
7.1.3. Dimetrandolona (DMAU).	15
7.1.4. 11b-Metil-19-nortestosterona-17b-dodecilcarbonato (11bMNTDC).....	16
7.2. ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS NO HORMONALES	17
7.2.1. Gosipol	17
7.2.3. Triptólide.....	17
7.2.4. Adjudin.....	18
7.2.5. Gamendazol.....	19
7.2.6. Eppin	20
7.2.7. JQ1	20
7.2.8. BMS-189453.	20
7.2.9. WIN 18446.....	21
7.2.10. CatSper.....	21
7.2.11. Método de oclusión de vasos (RISUG).....	21
8.CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	24

RESUMEN

Actualmente sólo existen dos métodos anticonceptivos para hombres que son el condón y la vasectomía. Debido a que hay muchas parejas que se quedan sin opciones para prevenir embarazos no deseados hay una gran necesidad de desarrollar nuevos métodos anticonceptivos masculinos.

Los anticonceptivos masculinos hormonales se basan en la inhibición del eje hipotálamo-pituitario-testicular a través de la administración de andrógenos sexuales exógenos, como la testosterona, que inhiben la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) suprimiendo la espermatogénesis. Se ha demostrado que cuando la testosterona se combina con un progestágeno sintético como la progestina, los resultados son más eficaces y prometedores debido a que la supresión de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es más eficiente. Actualmente hay varios medicamentos en ensayo clínico probándose como nuevos métodos anticonceptivos hormonales masculinos como son Nesterona, un gel transdérmico de uso diario, MENT progestágeno sintético que se administra a través de implantes subcutáneos y DMAU o 11bMNTDC los cuales se administran de manera oral una vez al día. Aunque la población aclame un anticonceptivo masculino análogo a la píldora femenina los andrógenos transdérmicos o inyectables pueden proporcionar una alternativa a un producto oral.

Por su parte, la anticoncepción masculina no hormonal es aquella en la que no se administra testosterona o compuestos que bloqueen la secreción de esta. Intentan evitar los efectos secundarios causados por la administración de hormonas e involucran a proteínas que interfieren en la producción o función de los espermatozoides. Entre ellos, se puede destacar el Gosipol y Triptólido los cuales reducen la motilidad de los espermatozoides, pero no son reversibles. También se encuentra Adjudin el cual produce una espermiación prematura que conlleva la liberación de espermátidas inmaduras que conduce a esterilidad. Otro ejemplo es RISUG, un método anticonceptivo muy prometedor que se basa en la oclusión de los conductos deferentes que es reversible, por lo que se puede restaurar la fertilidad tras su uso. Desafortunadamente, en la actualidad los anticonceptivos masculinos no hormonales se encuentran en etapas preclínicas de ensayo y la mayoría de ellos no se han probado aún en humanos.

1.INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe una gran necesidad de nuevos anticonceptivos masculinos para prevenir embarazos no deseados. Aunque los métodos anticonceptivos femeninos son muy efectivos, hay muchas mujeres que no pueden usarlos por problemas de salud o debido a los efectos secundarios que producen, lo que limita las opciones de contracepción en muchas parejas. Además, muchos hombres quieren asumir esta responsabilidad en la planificación familiar (Amory, 2016), ya que tradicionalmente esta ha sido dirigida exclusivamente hacia las mujeres (Norcross y col., 2022).

El embarazo no deseado es un importante problema a nivel mundial. La tasa global de embarazos no deseados es del 40%, unos 120 millones anualmente en todo el mundo, señalando una necesidad insatisfecha de anticoncepción (Amory, 2016; Wu y col., 2019).

Desde el punto de vista de disponibilidad en el mercado, los métodos anticonceptivos masculinos se limitan al condón y a la vasectomía, el primero está asociado a una alta tasa de fallos mientras que el segundo se relaciona con una alta tasa de irreversibilidad (Ilani y col., 2011).

Por tanto, se está intentando desarrollar nuevos anticonceptivos masculinos que satisfagan la necesidad de la población. Los anticonceptivos masculinos hormonales se basan en esteroides sexuales exógenos que inhiben al eje hipotálamo-pituitario-testicular logrando una supresión reversible de la espermatogénesis, sin embargo, tienen una elevada tasa de efectos secundarios por lo que la población solicita el desarrollo de nuevos anticonceptivos masculinos no hormonales basados en impedir el desarrollo de los espermatozoides o en afectar a su funcionalidad. Además, hay una mayor demanda de anticonceptivos orales, cuya administración es sencilla y controlable por el usuario. La futura “píldora masculina” podría convertirse en una realidad con el desarrollo de moduladores selectivos de receptores de andrógenos orales (Ilani y col., 2011).

2. ANATOMÍA DEL SISTEMA REPRODUCTOR MASCULINO

El sistema reproductor masculino consta de estructuras internas: testículos, epidídimo, conducto deferente, próstata, vesículas seminales, y de estructuras externas: escroto y pene (Figura 1).

En los testículos y en el epidídimo, se diferencian y maduran las espermatogonias, las células madre de los espermatozoides, que junto con fluidos secretados por las glándulas sexuales accesorias son expulsados al exterior durante la eyaculación (Miyaso y col., 2022).

El epidídimo es un órgano parecido a un conducto que conecta los testículos con el conducto deferente y está compuesto por cuatro regiones anatómicas: el segmento inicial, la cabeza, el cuerpo y la cauda (Figura 1) (James y col., 2020). Sus tres funciones principales son la maduración, el transporte y el almacenamiento de espermatozoides. La maduración de los espermatozoides permite que tengan capacidad de volverse móviles y fértiles a medida que transitan a través del epidídimo hasta los conductos deferentes. El tránsito se debe principalmente a contracciones peristálticas espontáneas del músculo liso que rodea al conducto del epidídimo (Costabile, 2013).

Los testículos están cubiertos por una cápsula llamada túnica albugínea que es rica en células endoteliales. La túnica albugínea está engrosada en la parte posterior de cada testículo, donde forma el mediastino testicular, que es una zona cercana hasta donde se extienden las asas de los túbulos seminíferos, (Miyaso y col., 2022) y que forma tabiques que divide a cada testículo en lobulillos que, a su vez, en su interior, contienen de 1 a 4 túbulos seminíferos. Los túbulos seminíferos tienen una longitud de aproximadamente 50 cm y un diámetro que puede oscilar entre los 150-250 μm . Los túbulos seminíferos se continúan con la red testicular, que es un sistema de conductos que se localiza en el interior del mediastino testicular (Figura 1). El testículo realiza dos funciones básicas, la producción de espermatozoides y la secreción de testosterona (Shalet, 2009).

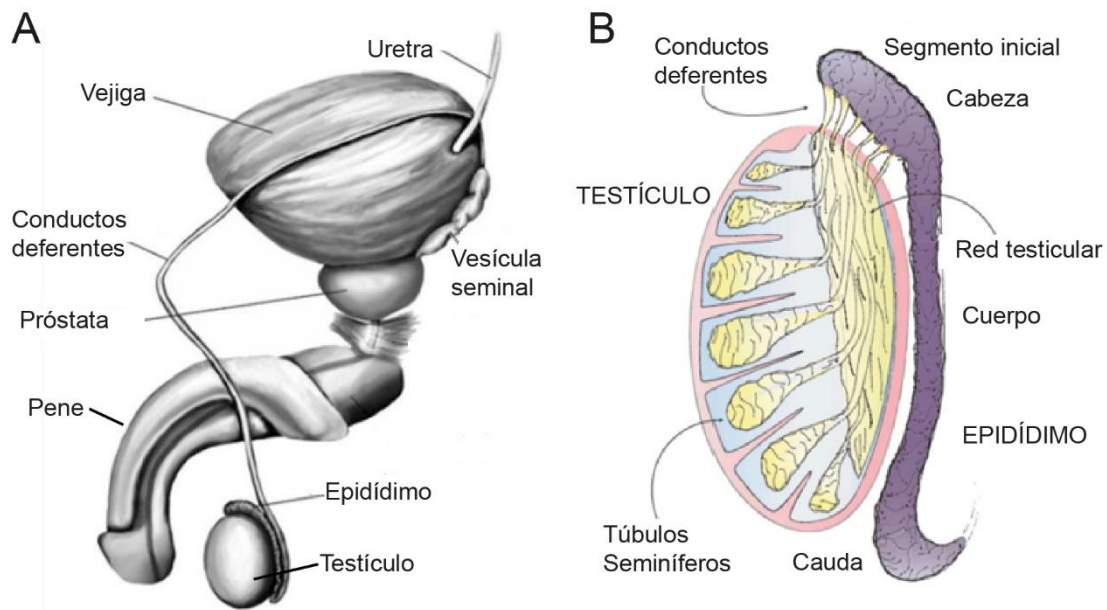


Figura 1. Estructura del sistema reproductor masculino. A) Anatomía macroscópica del sistema reproductor masculino. B) Anatomía de los testículos y el epidídimo. Se ilustra las cuatro regiones anatómicas del epidídimo: segmento inicial, cabeza, cuerpo y cauda, así como la unión al testículo a través de los conductos deferentes. Modificado de Alwaal y col., 2015; James y col., 2020.

Los túbulos seminíferos del testículo configuran el epitelio seminífero, en el que se lleva a cabo la espermatogénesis, es decir, son el sitio de producción de las células germinales. (Costabile, 2013). Cada uno está rodeado por tejido conjuntivo laxo conocido como intersticio, que se separa del epitelio seminífero por la lámina basal, por lo que el tejido testicular se divide en túbulos seminíferos e intersticio. En los túbulos seminíferos se encuentran las células germinales y las células de Sertoli mientras que en el intersticio se localizan las células de Leydig, macrófagos, linfocitos, fibroblastos y células del endotelio (Figura 2) (Miyaso y col., 2022).

Las células germinales se organizan en capas mal definidas en diferentes estados de maduración. Se dividen con regularidad y se diferencian a espermatozoides maduros. Su desarrollo consta de una variedad de procesos únicos que incluye la meiosis, la recombinación génica, la expresión de genes haploides, la formación del acrosoma y el flagelo, así como la remodelación y condensación de la cromatina (Eddy, 2002).

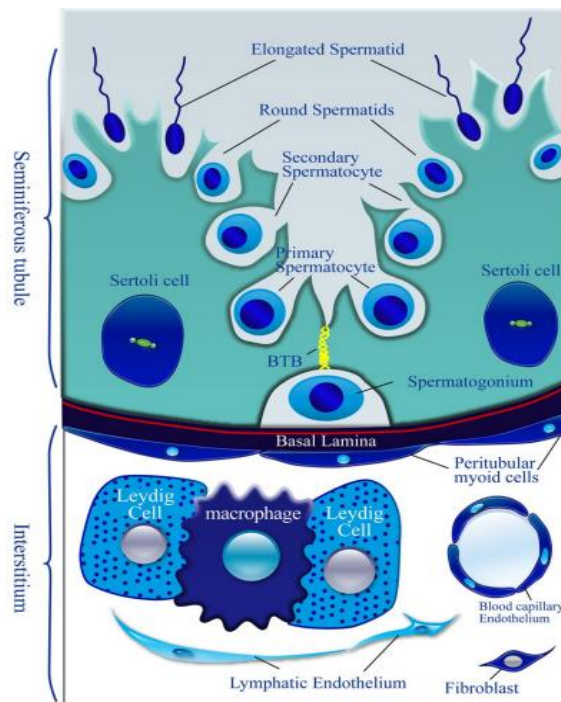


Figura 2. Ilustración de la configuración del epitelio seminífero y el intersticio adyacente.

Se observa la división del tejido testicular en túbulos seminíferos e intersticio, separados por la lámina basal. Mientras que los túbulos seminíferos contienen a las células de Sertoli y las células germinales, en el intersticio se pueden observar las células de Leydig, los macrófagos, linfocitos, fibroblastos y células del endotelio. Recuperado de Miyaso y col., 2022.

Las células de Sertoli son las únicas células somáticas que se encuentran en el epitelio seminífero, por lo que no se dividen. Su función principal es la de sostén y organización estructural, así como nutrir y proporcionar factores de crecimiento a los espermatocitos primarios. Forman un complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli, denominado barrera hematotesticular que va a dividir el epitelio seminífero en dos compartimentos, el compartimento basal que contiene espermatogonias y espermatocitos jóvenes, y el compartimento adluminal, donde se encuentran las células germinales maduras. Los espermatocitos primarios deben atravesar este complejo pasando del compartimento basal al adluminal donde se lleva a cabo su diferenciación, las divisiones meióticas y la espermiogénesis. Así, la migración de las células germinales y la liberación de espermatozoides requieren del desensamblaje y ensamblaje de las uniones celulares entre célula de Sertoli-célula de Sertoli (Ni y col., 2019).

Por su parte, las células de Leydig se presentan de manera individual o formando grupos. Son cilíndricas con prolongaciones que rodean a las células espermatogénicas. Al expandirse por todo el epitelio seminífero, proporcionan organización estructural a los

túbulos seminíferos. Su función es facilitar la maduración de las células germinales a través de la secreción de testosterona. Además, van a proporcionar un andamiaje sobre el que se desarrollan las células germinales y crean el microambiente esencial para la maduración de las células germinales (Costabile, 2013).

Otra estructura interna del sistema reproductor masculino son los conductos deferentes (Figura 1), tubos musculosos gruesos que se fusionan con las vesículas seminales, que son órganos secretores del tracto genital masculino, y con los conductos eyaculadores (Costabile, 2013).

La próstata es la glándula sexual accesoria masculina más grande del tracto reproductivo. Se encuentra en la base de la vejiga y rodea a la uretra, la cual es un conducto que se extiende desde la vejiga hasta el orificio externo y en la que se libera el líquido prostático durante la eyaculación (Aaron y col., 2016; Alshahrani y col., 2013). La fisiología de la próstata depende estrictamente de los andrógenos cuya secreción está regulada por el eje hipotálamo-pituitario-testicular (Motrich y col., 2018). Su función principal es producir líquido prostático que contiene una mezcla de factores que ejercen funciones esenciales para la reproducción y acompañan y protegen a los espermatozoides durante su recorrido al tracto femenino (Gilany y col., 2015; Robertson y Sharkey, 2016). Las secreciones prostáticas contienen factores que controlan la eyaculación, regulan los procesos de coagulación del semen y la activación y capacitación de los espermatozoides (Motrich y col., 2018). La fertilidad masculina depende intrínsecamente del contenido del fluido secretado por el epitelio prostático (Motrich y col., 2018).

Otra glándula accesoria masculina es la glándula de Cowper o bulbouretral que son pequeños apéndices del tracto genital masculino en forma de conducto paralelo a la uretra (Pedron y col., 1997). Su función principal está asociada con la eyaculación e incluye tanto la neutralización de los residuos ácidos de la orina como la reducción de la fricción durante las relaciones sexuales. Además, desempeñan el papel de barrera inmunitaria frente a las infecciones urogenitales (Kutia y col., 2021).

En cuanto a las estructuras externas, el pene es el órgano masculino implicado tanto en la función miccional, es decir, en la expulsión de la orina, como en la función sexual (Chicharro y col., 2010). Por su parte, el escroto, es un saco fibromuscular que envuelve a ambos testículos (Kühn y col., 2016).

3. EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-TESTICULAR

El control endocrino de la función testicular es responsabilidad del eje hipotálamo-pituitario-testicular. Más concretamente, está bajo el control de la hormona liberado de gonadotropina (GnRH), que se produce en las neuronas del hipotálamo anterior. La GnRH va a estimular la producción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) por parte de la hipófisis anterior. La LH activa los receptores de las células de Leydig para producir testosterona mientras que la FSH activa los receptores de las células de Sertoli que son necesarias para la espermatogénesis. La liberación de LH y FSH se regula a través de un ciclo de retroalimentación negativa, donde la testosterona va a inhibir a la LH mientras que la inhibina que es generada por las células de Sertoli inhibe a la FSH (Figura 4) (Shalet, 2009).

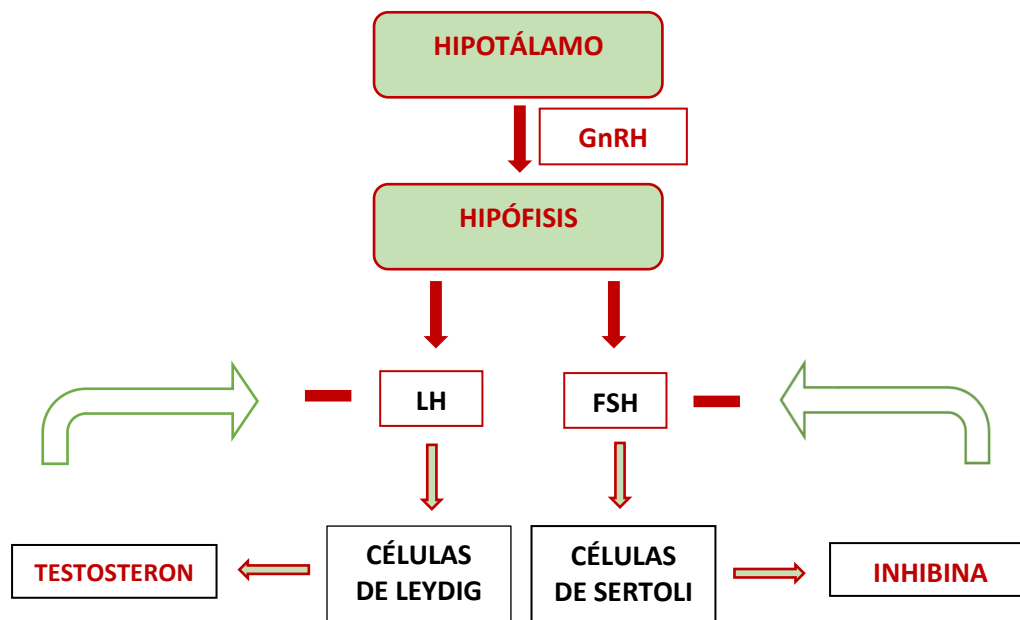


Figura 4. Esquema de la regulación hormonal de las células de Leydig y las células de Sertoli. Se representa la secreción de la GnRH por parte del hipotálamo que activa a la hipófisis, la cual secreta LH, cuyos receptores se encuentran en las células de Leydig, y FSH, cuyos receptores están en las células de Sertoli. Esto induce la producción de testosterona e inhibina por parte de las células de Leydig y las células de Sertoli, respectivamente. Altos niveles de testosterona e inhibina ejercen una retroalimentación negativa. Elaboración propia.

La opinión clásica era que la FSH estimulaba la espermatogénesis y que la LH la producción de testosterona. Pero tras realizar experimentos en ratas cuyo hipotálamo presenta menor actividad o ratas que son inmunizadas contra GnRH, se ha demostrado que mantienen la espermatogénesis con niveles adecuados de testosterona. Esto implica

que la FSH no es esencial para la fertilidad masculina (Shalet, 2009). Sin embargo, otros estudios recientes han utilizado FSH como tratamiento para la infertilidad humana, demostrándose que es efectiva en pacientes con oligozoospermia (Valentí y col., 2013).

4. CONTROL HORMONAL DE LA ESPERMATOGÉNESIS

La espermatogénesis consta de una serie de procesos en los que las células madre espermatogoniales proliferan, se diferencian y maduran hasta convertirse en espermatozoides. Estos procesos ocurren en los túbulos seminíferos de los testículos (Miyaso y col., 2022). La espermatogénesis se inicia en la membrana basal, es decir, en la porción más externa de los túbulos seminíferos y progresa hacia la luz de los mismos (James y col., 2020). La concentración de ácido retinoico, vitamina A, a lo largo de los túbulos seminíferos es un factor esencial que influye en la activación y apoyo de la espermatogénesis (Griswold, 2016; Jauregui y col., 2018). La regulación de la espermatogénesis involucra mecanismos paracrinos y endocrinos, donde participan la FSH y la LH (Krester y col., 1998).

Las células de Sertoli tienen receptores de la FSH cuya liberación se regula por un ciclo de retroalimentación negativa en el que participa la inhibina secretada por las células de Sertoli (Shalet, 2009). Por su parte, las células de Leydig tienen receptores de la LH, que las estimulan para que lleven a cabo la producción de testosterona, la cual interviene en el desarrollo embrionario, la maduración sexual y la función reproductora. Además, se distinguen tres periodos de proliferación que se asocian con el aumento de testosterona. El primero, en el feto masculino, entre las 12-14 semanas de gestación, donde se diferencian y comienza la secreción de testosterona. Al nacer, las células de Leydig fetales siguen presentes y hay una segunda proliferación para su renovación a los 2 meses y desaparecen a los 3-6 meses, por lo que hasta esta edad va a haber niveles de testosterona significativos. Desde el primer año de vida hasta los 8 años se detectan muy pocas células de Leydig, siendo los niveles de testosterona muy bajos, hasta que se llega a la pubertad, donde se observa el tercer periodo de proliferación que hace que incremente su número y por tanto que haya un aumento pronunciado de testosterona (Zirkin y Papadopoulos., 2018).

En resumen, hay dos periodos de producción de andrógenos en hombres (Figura 3), el periodo fetal y el periodo adulto y, por tanto, dos poblaciones de células de Leydig, las células de Leydig fetales y las adultas.

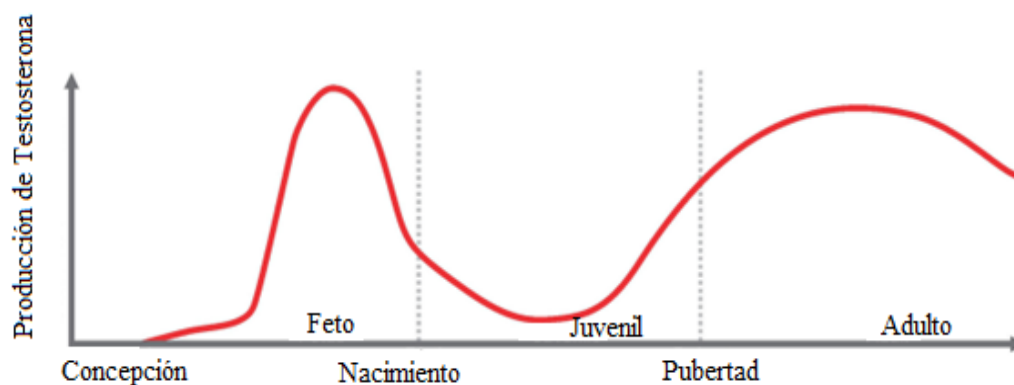


Figura 3. Representación de los niveles de testosterona a lo largo del ciclo de vida de las células de Leydig. Se puede observar un aumento de los niveles de testosterona en el feto debido a una primera proliferación de células de Leydig. Tras el parto, disminuyen los niveles de testosterona ya que disminuye el número de células de Leydig. A partir de este momento, los niveles de testosterona empiezan a aumentar gradualmente con el desarrollo de las células de Leydig adultas. Recuperado de Zirkin y Papadopoulos, 2018.

Los andrógenos, como la testosterona, se sintetizan a partir del colesterol. Para ello, se estimula la translocación del colesterol desde los espacios intracelulares hasta el interior de la mitocondria, donde se metaboliza a pregnenolona, la cual es una hormona esteroidea involucrada en la esteroidogénesis y esta a su vez en progesterona. La progesterona será la que sufra una serie de transformaciones hasta producir la testosterona (Zirkin y Papadopoulos, 2018).

5. PROCESO DE MADURACIÓN DE ESPERMATOZOIDES

La espermatogénesis tiene lugar en el epitelio de los túbulos seminíferos. En este proceso, las células madre espermatogoniales se activan para producir espermatogonias, que se transformarán en espermátidas y estos en espermátidas hasta que se generan los espermatozoides maduros (Ni y col., 2019). La duración de la producción de espermatozoides suele ser de 72 días (Thirumalai y Amory, 2021). La espermatogénesis se va a dividir en tres fases:

1.Fase espermatogónica o mitosis: Las espermatogonias o células madre espermatogónicas son células germinales diploides que se dividen por mitosis y que residen en la membrana basal del tubo seminífero (Hess y Franca, 2008).

Según el tipo de núcleo y la fase de maduración en la que se encuentren se diferencian las espermatogonias de tipo A, indiferenciadas, que se convierten en espermatogonias de tipo

B, diferenciadas, a través de una serie de divisiones mitóticas especializadas (James y col., 2020). Las de tipo B sufren otra división mitótica generando los espermatoцитos primarios que duplican su ADN poco tiempo después de formarse. Los espermatoцитos primarios son las células germinales diploides que van a producir espermatozoides (Shalet, 2009).

2.Fase espermatocítica o meiosis: Los espermatoцитos primarios van a sufrir divisiones meióticas disminuyendo así la cantidad de cromosomas y ADN. A medida que los espermatoцитos primarios se preparan para comenzar la división meiótica, se van a ir desplazando desde la membrana basal de los túbulos seminíferos hacia la luz de estos, uniéndose a las células de Sertoli. El resultado de la primera división meiótica son los espermatoцитos secundarios que tienen la cantidad de cromosomas reducida. Los espermatoцитos secundarios, al final de la segunda división meiótica, se convertirán en espermátidas haploides.

3.Fase de espermátida (espermiogénesis): En esta fase, las espermátidas haploides se van a diferenciar en espermatozoides maduros, móviles y haploides. Se volverá a la fase diploide cuando un espermatozoide fecunde a un ovocito. El ritmo de la espermiación en el testículo determinada la cantidad de espermatozoides en el semen eyaculado. La espermiación puede ser suprimida por algunos tratamientos farmacológicos, sustancias tóxicas y/o supresión gonadotrófica, ya que estos impiden la liberación de las espermátidas haciendo que estas sean fagocitadas por las células de Sertoli.

Estudios recientes han descrito que la autofagia interviene en el proceso de espermatogénesis. La autofagia es un proceso celular, el cual se encuentra en todos los organismos eucariotas y cuyo objetivo es degradar todos los componentes innecesarios para poder garantizar energía y materiales esenciales. Este proceso es fundamental para poder garantizar la formación de estructuras que van a garantizar una espermiogénesis exitosa, además de degradar componentes indeseables (Zhu y col., 2019).

6.EYACULACIÓN

El ciclo de la respuesta sexual masculina consta de excitación, meseta, orgasmo y eyaculación (Degroat y Booth, 1980). El principal evento de la excitación es la erección del pene que se produce gracias a mecanismos neurovasculares y que consiste en un aumento de la entrada de sangre a los espacios sinusoidales del pene debido a una dilatación arterial (Giuliano, 2011). Tiene un control cerebral a través de estímulos visuales o de pensamientos, y un control autónomo a través de la estimulación parasimpática y la supresión del sistema nervioso simpático. También intervienen mecanismos moleculares, donde el óxido nítrico actúa como neurotransmisor permitiendo la vasodilatación, fundamental para mantener la erección. En la fase de meseta se produce la secreción del líquido seminal por parte de las vesículas seminales, glándulas prostáticas y glándulas de Cowper (Alwall y col., 2015).

La eyaculación es un proceso fisiológico fuertemente controlado por el sistema nervioso autónomo (Alwall y col., 2015). Consta de dos fases: emisión y expulsión. En la fase de emisión se secreta el líquido seminal, gracias a la contracción peristáltica de los conductos deferentes, la próstata y las vesículas seminales, transportándolo desde el epidídimo hasta la uretra. La fase de expulsión consiste en la salida del semen de la uretra por las contracciones involuntarias y rítmicas de la musculatura lisa perineal y pélvica (Clement y Giuliano, 2016; Revening y col., 2013). Tras la eyaculación, tiene lugar un periodo refractario donde no es posible una nueva eyaculación, y que varía individualmente, con tiempos desde minutos a horas (Soni y col., 2022).

En la fisiología humana, el orgasmo coincide con la eyaculación, aunque no hay que confundir ambos procesos. El orgasmo es un fenómeno del sistema nervioso central que se caracteriza por el conjunto de sensaciones que se experimentan cuando se llega al pico de excitación sexual, es decir, es un suceso cerebral y emocional (Revening y col., 2013).

7.MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS

En la actualidad sólo existen dos métodos anticonceptivos masculinos: vasectomía y condones. La vasectomía consiste en una cirugía simple que se realiza con anestesia local, en la que se interrumpe el conducto deferente de forma bilateral a partir de una incisión en el escroto. Son altamente efectivas y con baja tasa de complicaciones. Los inconvenientes son un retraso en la azoospermia, entre 3-4 meses, dolor postoperatorio e infecciones. La azoospermia es la ausencia de espermatozoides en el semen que el hombre

eyacula (Amory, 2016). Este método anticonceptivo es más apropiado para aquellos hombres que no desean ser fértiles en un futuro ya que en algunos pacientes no se puede restaurar la permeabilidad del conducto deferente, sobre todo si han transcurrido más de 8 años desde la operación inicial. Además, en el 20-30% de los casos, puede ocurrir que, aunque se haya restaurado la permeabilidad, siguen siendo infértiles debido a que se crean anticuerpos contra los espermatozoides. Por ello, la vasectomía no es un método totalmente reversible (Amory, 2016).

Los condones, originalmente estaban hechos de intestino de animales y se han utilizado a lo largo de los años como método anticonceptivo y para prevenir infecciones de transmisión sexual (ITS). Hoy en día, están hechos a partir de látex y son únicos entre los métodos anticonceptivos ya que previenen de las ITS además de no tener efectos secundarios. Los inconvenientes de estos son el uso inadecuado o la rotura que ocurre con un 4% de probabilidad. También hay personas que desarrollan alergia al látex y aunque hay condones de poliuretano para este tipo de casos, estos no son tan efectivos como los de látex. Además, hay parejas que no les gustan este método anticonceptivo ya que aseguran que disminuyen el placer sexual o son difíciles de usar (Amory, 2016).

Debido a esto hay una necesidad creciente de proporcionar a la población nuevos métodos anticonceptivos masculinos. Actualmente hay una demanda de desarrollo de nuevos anticonceptivos hormonales y no hormonales. La anticoncepción masculina hormonal se basa en la supresión sostenida de GnRH y testosterona endógena mediante la administración de andrógenos exógenos (Page y col., 2008).

Por su parte, la anticoncepción masculina no hormonal es aquella en la no se administra exógenamente andrógenos. Los mecanismos no hormonales podrían actuar previniendo la producción de esperma, matando al esperma dentro del hombre o inhibiendo la capacidad de los espermatozoides para alcanzar y/o fertilizar el óvulo tras la eyaculación. Como punto de partida, se podría imitar la infertilidad masculina a través de moduladores químicos. La motilidad deficiente, la baja producción de espermatozoides y la morfología anormal son las causas más comunes de infertilidad en el hombre (Norcross y col., 2022).

El anticonceptivo masculino ideal debería tener las siguientes características: sería oral para facilitar su administración, tomado una sola vez al día, su inicio de acción sería rápido y reversible, que tenga los mínimos efectos secundarios, que sea químicamente estable, sin interacciones fármaco-fármaco y de bajo costo (Norcross y col., 2022).

7.1. ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS HORMONALES

Debido a la creciente demanda de nuevos anticonceptivos masculinos, se están haciendo esfuerzos para desarrollar un anticonceptivo masculino hormonal que sea análogo a la píldora anticonceptiva femenina. La testosterona funciona como un anticonceptivo masculino al suprimir la secreción de LH y FSH de la hipófisis por retroalimentación negativa. Las bajas concentraciones de LH y FSH impiden que en los testículos se lleve a cabo la espermatogénesis. Tras 3-4 meses de administración de testosterona hay una disminución de la cantidad de espermatozoides en hombres, aunque no en todos. La cantidad de espermatozoides vuelve a los niveles iniciales de 3 a 6 meses después de suspender la administración de testosterona exógena (Amory, 2016).

Por tanto, los métodos anticonceptivos masculinos hormonales se basan en la inhibición del eje hipotálamo-pituitario-testicular al proporcionar andrógenos sexuales exógenos, como la testosterona, que se unen a los receptores de andrógenos (RA) en el cerebro e inhiben la liberación de LH y FSH, lo que da como resultado la supresión de la espermatogénesis (Thirumalai y Amory, 2021; Wu y col., 2019).

Sin embargo, las combinaciones de testosterona con un progestágeno sintético, el cual es un precursor de la testosterona, son los anticonceptivos hormonales masculinos más prometedores ya que su acción conjunta bloquea la liberación de gonadotropinas e induce la azoospermia (Mahabadi y col., 2009). La aplicación solo de progestágeno suprime la actividad de la GnRH, sin embargo, si se combina con testosterona, la inhibición de la GnRH es más estable y eficaz (Mahabadi y col., 2009). La supresión de GnRH desactiva la estimulación de las células de Leydig y Sertoli en los testículos, lo que reduce la síntesis de testosterona testicular, así como la función de las células de Sertoli, lo que provoca el cese de la espermatogénesis (Thirumalai y Amory, 2021).

La anticoncepción hormonal que combina progestágenos y andrógenos, se ha estudiado durante más de 30 años, demostrando su eficacia, pero aún no está disponible en el mercado, ya que son necesarios refinamientos adicionales sobre los agentes hormonales, los métodos de administración y las diferencias éticas, culturales y ambientales (Ilani y col., 2011; Liu y col., 2008). Sin embargo, el análisis de datos publicados en más de 30 estudios muestra que entre el 85-90% de los sujetos que utilizan este tipo de anticonceptivos alcanzan la azoospermia, la cual es siempre reversible (Liu y col., 2008).

Actualmente, hay varios medicamentos en desarrollo clínico que se están probando como nuevos anticonceptivos hormonales masculinos reversibles:

7.1.1. Acetato de segesterona (Nestorona). Se trata de una progestina, un progestágeno sintético, sin actividad estrogénica o androgénica. Se ha desarrollado su uso en forma de gel transdérmico de aplicación diaria. Este gel contiene también testosterona. La combinación progestina-testosterona es uno de los anticonceptivos masculinos hormonales más prometedores (Thirumalai y Amory, 2021).

Una de las desventajas de este anticonceptivo es que debe evitarse la transferencia de gel entre la pareja, ya que el contacto de la piel a la que se le ha aplicado el gel con la piel de la pareja puede hacer que cause efectos adversos en la otra persona. Sin embargo, la transferencia del gel se ve disminuida por una barrera, usando una camisa o duchándose antes del contacto (Yuen y col., 2019). Las precauciones necesarias para evitar la transferencia son bien aceptadas por las parejas y los resultados preliminares son muy alentadores en términos de eficacia, seguridad y aceptabilidad (Sitruk-Ware, 2021). Otra dificultad de este método anticonceptivo es el retraso de la aparición de la azoospermia, ya que son necesarias de 4 a 8 semanas antes de lograr una eficacia suficiente (Tabla 1) (Sitruk-Ware, 2021).

7.1.2. 7 α -metil-19-nortestosterona (MENT). Es otro progestágeno sintético que se administra a través de implantes subcutáneos que contienen acetato de MENT, cada uno de los cuales libera unos 400 μ g al día de este compuesto. La aplicación de MENT mediante implantes produce la supresión de GnRH y la espermatogénesis durante un año, con una reversibilidad completa (Figura 5) (Nieschlag y col., 2013). Se ha demostrado que MENT es más potente que la testosterona, cuando se administras de manera sostenida a través de implantes subdérmicos (Eckardstein y col., 2003). Además, es resistente a la reducción de la enzima 5 α que se encarga de transformar la testosterona en 5-alfa dihidrotestosterona por lo que es de gran interés por su falta de estimulación de las células prostáticas (Tabla 1) (Sitruk-Ware, 2021).

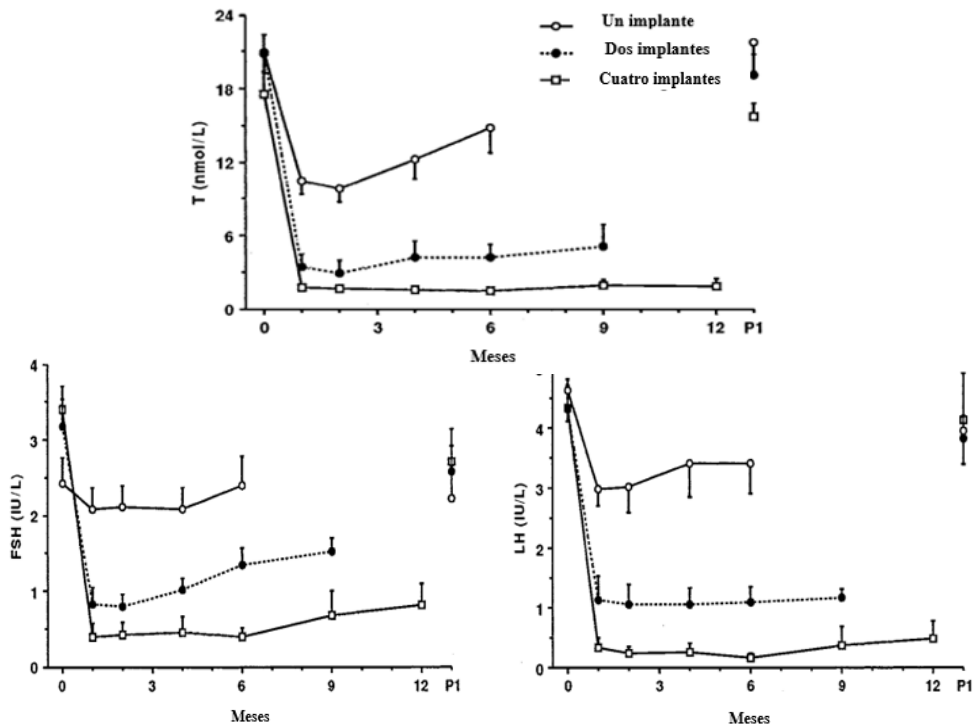


Figura 5. Niveles séricos de testosterona, FSH y LH en tres personas tratadas con uno, dos o cuatro implantes de MENT. Se observa como aquellas personas tratadas con cuatro implantes de MENT se reducen los niveles de testosterona (panel superior), FSH (panel inferior izquierda) y LH (panel inferior derecha) a partir del primer mes tras su aplicación. Recuperado de Eckardstein y col., 2003.

7.1.3. Dimetrandolona (DMAU). Compuesto derivado de la testosterona, que se está estudiando como un método anticonceptivo masculino hormonal oral de uso diario. Es el prototipo de la “píldora masculina” (Thirumalai y Amory, 2021). Esto es gracias a sus actividades androgénicas y progestacionales, ideales para su uso como anticonceptivo masculino. *In vivo*, DMAU se hidroliza a DMA, que es su metabolito activo (Ayoub y col., 2017). Se trata de un inhibidor de la secreción de GnRH y gonadotropinas. Se une tanto a los RA como a los receptores de progesterona (RP) que se encuentran en el hipotálamo y la hipófisis suprimiendo la secreción de GnRH, LH y FSH (Thirumalai y col., 2018). Su absorción y disponibilidad mejora cuando se ingiere junto con comidas ricas en grasas, debido a que son componentes lipofílicos, lo que aumenta la solubilidad del fármaco y la estimulación de bilis (Tabla 1) (Schanabel y col., 2007).

Actualmente, hay estudios enfocados en administrar DMAU por vía intramuscular, como método anticonceptivo inyectable, de acción prolongada y reversible (Thirumalai y Amory, 2021).

7.1.4. 11b-Metil-19-nortestosterona-17b-dodecilarbonato (11bMNTDC). Es parecido a DMAU ya que se administra por vía oral una vez al día y se une a los RA y RP. 11bMNTDC se hidroliza a su metabolito activo 11b-metil-19-nortestosterona (11b-TMN) (Wu y col., 2019). Trabajos recientes, han demostrado que la ingesta oral de 11bMNTDC durante 28 días suprime las concentraciones séricas de GnRH y testosterona en hombres sin observar efectos adversos graves, por lo que podría ser considerado como un posible anticonceptivo oral masculino (Yuen y col., 2020). 11bMNTDC, al igual que DMAU, también es un compuesto lipofílico, del mismo modo, es mejor ingerirlo junto a dietas ricas en grasas (Tabla 1). También se está considerando su uso como una inyección anticonceptiva reversible de acción prolongada (Thirumalai y Amory, 2021).

Los andrógenos transdérmicos como Nestorona o MENT o inyectables como DMAU y 11bMNTDC pueden proporcionar una alternativa a un producto oral (Long y col., 2021).

Tabla 1. Comparación de los distintos métodos anticonceptivos hormonales masculinos. Elaboración propia.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES MASCULINOS					
Tipo	Modo de administración	Dosis	Reversible	Tiempo en alcanzar azoospermia	Indicaciones
Nestorona	Gel transdérmico	Diario	Sí	8 semanas	Debe evitarse la transferencia del gel entre la pareja
MENT	Implantes subcutáneos	Se implantan una vez y libera una dosis diaria	Sí	4 semanas	Resiste a la reducción de la enzima 5 α
DMAU	Oral	Diario	Sí	10 días	Tiene actividades androgénicas y progestacionales. Mayor biodisponibilidad junto a comidas grasas
11bMNTDC	Oral	Diario	Sí	28 días	Tiene actividades androgénicas y progestacionales. Mayor biodisponibilidad junto a comidas grasas

7.2. ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS NO HORMONALES

Los anticonceptivos no hormonales son aquellos que no necesitan la administración de testosterona o cualquier otro compuesto que inhiba la síntesis de esta. Por tanto, evitan centrarse en el eje hipotálamo-pituitario-testicular, disminuyendo los efectos secundarios producidos por la administración de hormonas exógenas. Estos compuestos involucran a proteínas que interfieren en la producción o función de los espermatozoides (Sánchez y col., 2020). Se basan en derivados de lonidamina e inhibidores de la síntesis de ácido retinoico en los testículos, ya que la señalización del ácido retinoico es necesaria para la espermatogénesis (Nya-Ngatchou y Amory, 2012). La lonidamina es una sustancia química con actividad antiespermatogénica, siendo capaz de inducir la vacuolización del retículo endoplasmático de las células de Sertoli y la exfoliación de las células germinales del epitelio seminífero en los testículos (Mok y col., 2011). Actualmente hay una mayor demanda de desarrollo de anticonceptivos no hormonales ya que los hormonales causan efectos secundarios, aunque las tasas de estos síntomas son similares a los reportados por mujeres que utilizan métodos anticonceptivos hormonales (Thirumalai y Amory, 2021). Desafortunadamente, gran parte de los anticonceptivos masculinos no hormonales se encuentran en etapas preclínicas de ensayo. A continuación, se detallan algunos ejemplos:

7.2.1. Gosipol. Es el primer método anticonceptivo masculino no hormonal usado y uno de los más estudiado clínicamente. Es un compuesto polifenólico aislado de la semilla de algodón. En los años 80, en China, se realizó un estudio clínico a más de 8000 hombres, utilizando el Gosipol como método anticonceptivo. Se demostró que este compuesto reduce la motilidad de los espermatozoides e induce una morfología anormal de los mismos. Además, se consigue la azoospermia en la mayoría de los hombres y previene los embarazos en el 90% de los casos. No obstante, tiene importantes efectos secundarios, como hipopotasemia en el 1% de los casos y también infertilidad irreversible en un 20% de los hombres estudiados (Tabla 2) (Liu y col., 1987). A pesar de que se ha intentado modificar la estructura del Gosipol para evitar sus efectos secundarios, los estudios se han ido abandonando. Sin embargo, recientemente ha ganado interés en investigación debido a sus atractivas actividades antitumorales y antivirales (Liu y col., 2022; Thirumalai y Amory, 2021).

7.2.3. Triptólido. Se trata de un compuesto activo de la hierba *Tripterygium wilfordii*, el cual se ha utilizado durante muchos años para el tratamiento de la artritis en la medicina tradicional oriental. Asimismo, se ha demostrado que este compuesto reduce el número

de espermatozoides y altera la motilidad de estos. No obstante, algunos hombres no vuelven a recuperar la producción de espermatozoides, al igual que ocurre con el Gosipol (Thirumalai y Amory, 2021).

Estudios recientes en ratas tratadas con Triptólide han demostrado que este fármaco tiene dos efectos fenotípicos, tanto en las células germinales maduras como en el proceso de maduración de los espermatozoides. La primera acción se manifiesta principalmente en los espermatozoides del epidídimo donde se observan defectos estructurales severos en ratas tratadas con Triptólide. Sin embargo, 14 semanas tras la interrupción del tratamiento, los defectos estructurales ya no son evidentes. La segunda acción la ejerce sobre las células germinales de los testículos, causando un deterioro en la espermatogénesis que puede no ser reversible, debido que, 14 semanas tras retirar el tratamiento con Triptolide, un 33% de las ratas tratadas no volvieron a ser fértiles. No obstante, existe la posibilidad de encontrar una dosificación óptima que genere infertilidad sin causar ningún deterioro permanente en la espermatogénesis, pero sigue siendo especulativa (Tabla 2) (Huynh y col., 2000).

7.2.4. Adjudin. Es un derivado activo del ácido 1H-indazol-3-carboxílico que ha demostrado tener una potente actividad antiespermatogénica en ratas, conejos y perros (Mok y col., 2011). Ejerce su acción sobre las células de Sertoli, al interrumpir la adhesión de las espermátidas en la espermatogénesis, lo que conlleva la liberación de espermátidas inmaduras que conduce a esterilidad. Tras metabolizarse el compuesto, las células madre espermatogénicas y las espermatogonias se autorrenovan y se diferencian, por lo que se recupera la fertilidad. Además, no produce efectos secundarios adversos aparentes (Tabla 2) (Mok y col., 2011). Durante la espermatogénesis, la expresión del regulador de la adhesión Eps8 se mantiene alta, al igual que la de otros factores que ayudan a mantener la organización de la actina y permiten estabilizar el lugar de adhesión de las espermátidas. A medida que avanza el tiempo se produce la ramificación de la actina y también se lleva a cabo la endocitosis para reciclar las proteínas de la célula de Sertoli y generar nuevas estructuras como las espermátidas (Cheng y col., 2001). Sin embargo, en ratas tratadas con Adjudin, estos eventos descritos anteriormente, se activan para que ocurran prematuramente. Por tanto, la espermiación tiene lugar antes y en túbulos que se encuentran en etapas más tempranas de la espermatogénesis. Adjudin interrumpe las uniones intercelulares entre las células germinales, concretamente las espermátidas y el epitelio seminífero de las células de Sertoli (Figura 6) (Mok y col., 2011).

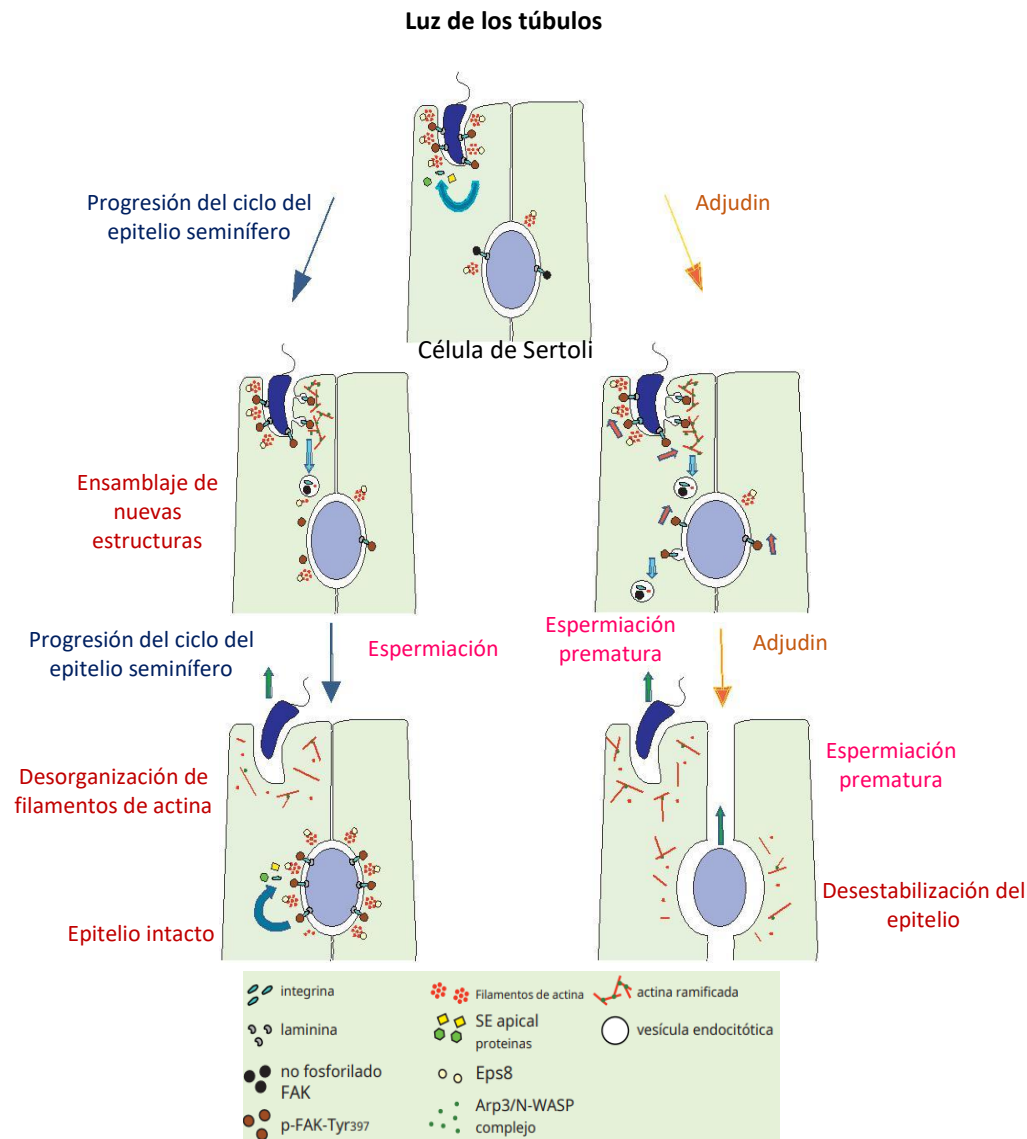


Figura 6. Ilustración del mecanismo de acción de Adjudin. Comparación de la progresión del ciclo del epitelio seminífero en ratas controles con aquellas que han sido tratadas con Adjudin. Se puede observar que este compuesto causa espermiación prematura. Modificado de Mok y col., 2011.

7.2.5. Gamendazol. Es un derivado de Adjudin que ha demostrado tener efectos anticonceptivos en roedores. Desafortunadamente es altamente tóxico y produce infertilidad permanente en los animales a los que se les administró dicho compuesto (Tash y col., 2008).

Tanto Adjudin como Gamedanzol, son derivados de la Ionidamina que deterioran la integridad del epitelio de las células de Sertoli, lo que da como resultado una espermiación prematura e infertilidad (Nya-Ngatchou y Amory, 2012), por lo que ambos compuestos

inducen cambios fenotípicos similares en el epitelio seminífero de los testículos (Tabla 2) (Cheng y col., 2001).

7.2.6. Eppin. Es una proteína que se encuentra en la superficie de los espermatozoides y afecta a la motilidad de estos. Estudios recientes de inmunización en primates contra la proteína Eppin han evitado que los machos tratados fecunden, volviéndolos infértiles. Este fenómeno es reversible tras finalizar el tratamiento (Tabla 2). Además, se han diseñado pequeñas moléculas que inhiben la unión de la proteína Eppin a la semoglobina, proceso necesario para que se pueda llevar a cabo la fecundación en el tracto femenino. La administración intravenosa de estas moléculas artificiales en macacos machos reduce considerablemente la motilidad de los espermatozoides en el 80% de los casos (O’Rand y col., 2018).

7.2.7. JQ1. Es un inhibidor que ejerce su efecto anticonceptivo sobre la línea germinal masculina durante el pico de expresión de BRDT sin afectar a los niveles hormonales (Matzuk y col., 2012). BRDT es un tipo de proteína de bromodominio que es necesaria para la meiosis y que se expresa en los espermatoцитos. Se ha observado que hombres con mutaciones en la BRDT tienen infertilidad ya que los espermatozoides tienen formas anómalas y están afectados en su motilidad. Trabajos recientes en ratones han demostrado que JQ1 inhibe la función de BRDT y produce infertilidad reversible (Tabla 2) (Matzuk y col., 2012).

7.2.8. BMS-189453. Es un antagonista oral de los receptores de ácido retinoico (RAR) (Thirumalai y Amory, 2021). El ácido retinoico es el metabolito activo de la vitamina A, que es esencial para la espermatogénesis. En el tracto genital masculino, la vitamina A es necesaria para el mantenimiento diferenciado de los conductos genitales, la próstata y los epitelios de las vesículas seminales. La administración sistémica de ácido retinoico puede restaurar la espermatogénesis a partir de espermatogonias con crecimiento detenido en testículos que tienen deficiencia de vitamina A (Vernet y col., 2006). Se ha observado que ratones knockout para los RAR son estériles. Basándose en esto, hay muchos estudios intentando desarrollar compuestos que bloqueen la función o la biosíntesis del ácido retinoico para usarlos como anticoncepción masculina. Un ejemplo de compuesto es el BMS-189453, que inhibe la espermatogénesis sin ningún efecto adverso en los diferentes órganos analizados, a excepción de los testículos en los que se observa signos de degeneración (Thirumalai y Amory, 2021). La esterilidad masculina se logra 4 semanas después del tratamiento con BMS-189453 y se revierte fácilmente incluso cuando el

régimen de dosificación es extendido (Tabla 2). Por lo que este modelo farmacológico interrumpe reversiblemente la diferenciación de células germinales durante la espermiogénesis y proporciona una herramienta útil para diseccionar las vías de señalización de retinoides involucradas en la diferenciación de las células germinales (Chung y col., 2011).

7.2.9. WIN 18446. Es un inhibidor de la biosíntesis de ácido retinoico que suprime la producción de esperma en hombres. Sin embargo, tiene importantes efectos secundarios (vómitos, sudoración o palpitaciones) cuando se combina con alcohol (Thirumalai y Amory, 2021). Se ha demostrado que WIN 18446, actúa inhibiendo la síntesis de ácido retinoico, bloqueando dos enzimas, ALDH1A1 y ALDH1A2, que intervienen en un paso final para su producción. Actualmente se está investigando en el desarrollo de otros compuestos que inhiban a estas mismas enzimas sin causar las reacciones adversas de WIN 18466 cuando se combina con alcohol (Tabla 2) (Amory y col., 2011).

7.2.10. CatSper. Es un canal de calcio específico de los espermatozoides que se identificó en 2001 (Thirumalai y Amory, 2021). Se necesita que los canales CatSper estén abiertos y que entre calcio externo para mantener la motilidad de los mismos (Carlson y col., 2009). Cuando se suprime el gen que codifica la proteína CatSper, se consigue infertilidad. Se ha creado un antagonista de CatSper, HC-056456, que suprime significativamente la motilidad de los espermatozoides de manera reversible, pero sólo se ha probado *in vitro*, no hay estudios de este antagonista *in vivo* (Tabla 2) (Thirumalai y Amory, 2021).

7.2.11. Método de oclusión de vasos (RISUG). Desde 1970 se están haciendo estudios sobre cómo taponar los conductos deferentes de manera reversible. Este método es muy atractivo ya que de manera inicial se taponarían los vasos de forma reversible, pudiendo eliminar la obstrucción y restaurar así la fertilidad. Hay un dispositivo denominado RISUG que ya se ha estudiado en ensayos clínicos en hombres. El proceso comienza inyectando una solución de anhídrido maleico de estireno (SMA) reaccionando químicamente con dimetilsulfóxido (DMSO) en los conductos deferentes de manera bilateral, lo que impide el paso de espermatozoides durante la eyaculación (Figura 7) (Thirumalai y Amory, 2021). Se ha propuesto que el complejo SMA- DMSO actúa a través de la oclusión de los conductos deferentes, disminuyendo el pH, lo que afecta directamente a la motilidad de los espermatozoides. En un estudio reciente, se logró la

azoospermia entre el primer y sexto mes tras el periodo de inyección. Produce algunos efectos secundarios transitorios, como el aumento leve del volumen escrotal en el sitio de la inyección (Tabla 2). RISUG parece ser un anticonceptivo no hormonal prometedor, ya que puede ser utilizado cuando sea necesario gracias a su reversibilidad y sin efectos adversos destacables. Es un método anticonceptivo en investigación muy reciente y prometedor (Sánchez y col., 2020).

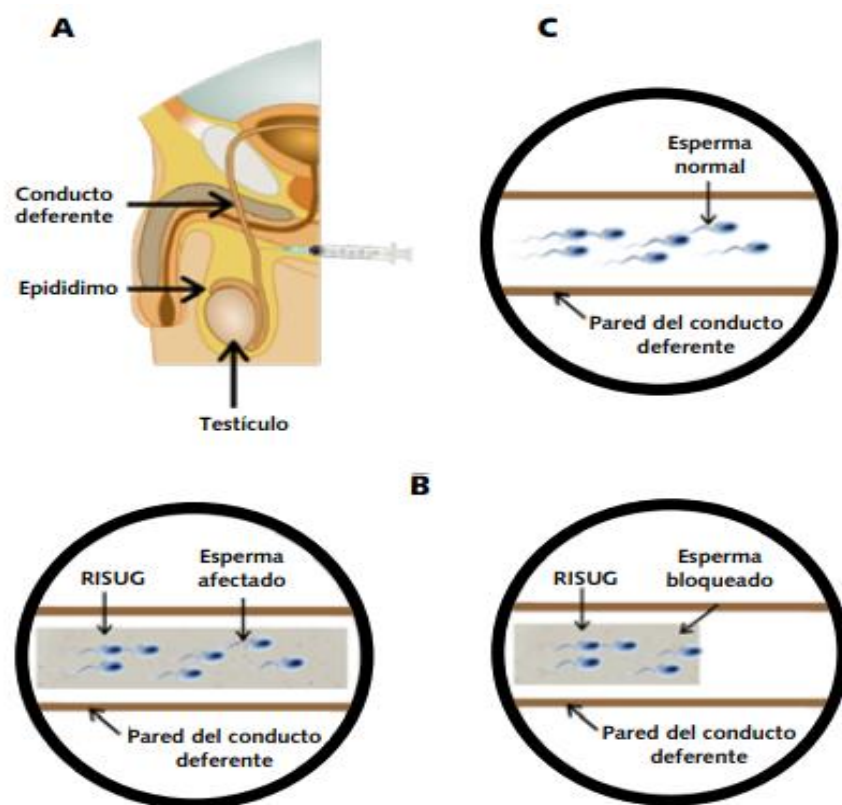


Figura 7. Ilustración del modo de acción de RISUG. (A) Se ilustra la inyección de RISUG en ambos conductos deferentes mediante una micro jeringa. (B) RISUG recubre la pared de los conductos deferentes bloqueando la motilidad de los espermatozoides. (C) Reversión después de haber inyectado RISUG. Recuperado de Sánchez y col., 2020.

Tabla 2. Comparación de los métodos anticonceptivos no hormonales masculinos.

Modificado de Sánchez y col., 2020.

ANTICONCEPTIVOS NO HORMONALES MASCULINOS		
Tipo	Características	Desventajas
Gosipol	<ul style="list-style-type: none"> • Procede de la semilla del algodón. • Disminuye la motilidad de los espermatozoides. 	En el 20% de los casos es irreversible.
Triptólide	<ul style="list-style-type: none"> • Procede de <i>Tripterygium wilfordii</i>. • Disminuye tanto el número de espermatozoides como su motilidad. 	En algunos casos no es reversible.
Adjudin	<ul style="list-style-type: none"> • Derivado del ácido 1H-indazol-3-carboxílico. • Produce espermiación prematura. • Sin efectos secundarios. • Reversible. 	Sólo probado en ratones, conejos y perros.
Gametazol	<ul style="list-style-type: none"> • Derivado de la lonidamina. 	Muy tóxico. En el 50% de los casos fue irreversible.
Eppin	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína que se encuentra en la superficie de los espermatozoides. • Afecta a su motilidad. 	Sólo se ha estudiado en ratones y primates.
JQ1	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la proteína BRDT. • Infertilidad reversible. 	Sólo se ha estudiado en ratones.
BMS-189453	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonista del receptor de ácido retinoico. • Inhibe la espermatogénesis. • Se alcanza la infertilidad 4 semanas tras su uso. • Reversible. 	Degeneración testicular.
WIN 18446	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de la síntesis de ácido retinoico. • Bloquea enzimas necesarias para la síntesis de ácido retinoico. 	Produce vómitos, sudoración y palpitations cuando se combina con ingesta de alcohol.
CatSper	<ul style="list-style-type: none"> • Canal iónico de Ca⁺². • HC-056456 antagonista de CatSper. • Suprime la motilidad de los espermatozoides. 	Sólo se ha probado <i>in vitro</i> .
RISUG	<ul style="list-style-type: none"> • Oclusión de los conductos deferentes testiculares. 	Administración por inyección. Aumento leve del escroto por edema.

8.CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

A medida que la población mundial continúa aumentando, los métodos anticonceptivos para hombres se perfilan como un componente fundamental en la salud reproductiva global (Chung y col., 2011). Un estudio realizado entre 2010 y 2014 reveló que el porcentaje de embarazos no deseados es muy alto. En países desarrollados el porcentaje es del 65% de los cuales el 55% terminaron en abortos. Esto produce un gran impacto social, económico y psicológico (Noman y col., 2020). Se calcula que sólo en España se invierten más de 34.000 millones de euros anuales de la Seguridad Social en financiar el aborto (Ardèvol y col., 2010). Además, los embarazos no deseados aumentan la probabilidad de que la descendencia tenga más riesgos de sufrir abandonos, abusos o escasos recursos para un desarrollo saludable (Arifuzzaman y col., 2019). Para poder evitarlo, una de las mejores soluciones es a través de la educación, con una buena planificación familiar, y mediante la anticoncepción, por ello es necesario seguir investigando en el desarrollo de nuevos anticonceptivos (Mok y col., 2011).

Debido a la alta tasa de embarazos no planificados y no deseados, la idea de generar nuevos anticonceptivos masculinos permitiría reducir la tasa de estos embarazos. Los métodos anticonceptivos usados hasta hoy en día involucran sólo a la mujer ya que los hombres sólo pueden usar dos métodos anticonceptivos, el condón o la vasectomía, los cuales están asociados a una alta tasa de fallos e irreversibilidad, respectivamente. El estudio de la anticoncepción masculina se bifurca en dos líneas de investigación diferentes que se desarrollan en paralelo, los métodos anticonceptivos hormonales y los métodos anticonceptivos no hormonales.

Los métodos anticonceptivos masculinos basados en hormonas consisten en la administración exógena de esteroides sintéticos que inhiban al eje hipotálamo-pituitario-testicular. Sin embargo, estos métodos tienen limitaciones debido a la eficacia o a los efectos secundarios que provocan. Por ejemplo, aunque la administración de testosterona suprime la producción de espermatozoides, existen diferencias étnicas en cuanto a su eficacia y existe un largo retraso entre el inicio del tratamiento y la inducción de la infertilidad. Además, la testosterona se reduce a dihidrotestosterona que puede sobreestimar el crecimiento de la próstata lo que puede provocar una inducción al cáncer de próstata (Chung y col., 2011).

Nesterona es un método anticonceptivo hormonal prometedor ya que logra una azoospermia reversible entre el 85-90% de los hombres, pero se tardan hasta 8 semanas en poder conseguirla, y además hay que tomar medidas de precaución para evitar la transferencia dérmica entre parejas. MENT es mucho más potente que Nesterona y además es más resistente a la reducción de la enzima 5α por lo que se evitaría el crecimiento de la próstata y la posibilidad de desarrollar cáncer prostático, aunque también se tarda mucho en lograr la azoospermia. Tanto DMAU como 11bMNTDC son los mejores candidatos a anticonceptivos hormonales masculinos ya que son el prototipo perfecto de la futura píldora masculina.

Aunque los anticonceptivos hormonales son prometedores han estado asociados a problemas de efectividad y a efectos secundarios adversos (Arifuzzaman y col., 2018). Por tanto, actualmente se opta por el desarrollo de anticonceptivos masculinos no hormonales, ya que así se evita el riesgo de efectos secundarios severos, además de que habría mayor cantidad de población satisfecha y, por tanto, se haría un mayor uso de estos fármacos. Pero aún queda mucho por avanzar ya que los anticonceptivos no hormonales como el Gosipol o Triptólido tienen una baja eficacia. RISUG produce esterilidad reversible pero su administración a través de inyección no es un método de administración atractivo entre la población masculina y son preferibles otras formas de administración como la oral. Además, la mayoría de ellos sólo se han probado en modelos animales por lo que habría que invertir más en este tipo de investigaciones para que se pueda avanzar en su conocimiento y poder así satisfacer la necesidad de una población que aclama nuevos métodos anticonceptivos masculinos eficaces.

Al ritmo actual de desarrollo de fármacos, es probable que la aprobación de un nuevo anticonceptivo masculino no ocurra hasta al menos en 2030. Este cronograma podría acortarse potencialmente con mayores recursos e inversiones en el ámbito de la investigación (Long y col., 2021). Gracias a esto se podría hacer realidad una “píldora masculina” en la próxima década y, en última instancia, brindar un amplio menú de opciones anticonceptivos reversibles para hombres. Dichos agentes permitirán que los hombres compartan aún más la responsabilidad de anticoncepción con sus parejas y podría tener un gran impacto disminuyendo el porcentaje de embarazos no planificados (Thirumalai y col., 2020).

BIBLIOGRAFÍA

- Aaron, L., Franco, E. O., & Hayward, W. S. (2016). Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urologic clinics of North America*, 43(3), 279-288.
- Alshahrani, S., McGill, J., Agarwal, A. (2013). Prostatitis and male in- fertility. *Journal of reproductive immunology*, 100(1), 30-36.
- Alwaal, A., Breyer, N. B., Lue, F. T. (2015). Normal male sexual function: emphasis on orgasm and ejaculation. *Fertility and sterility*, 104(5), 1051-1060.
- Amory, K. J. (2016). Male contraception. *Fertil and steril*, 106(6), 1303-1309.
- Amory, K. J., Muller, H. C., Shimshoni, A. J., Isoherranen, N., Paik, J., Moreb, S. J., Amory, W. D., Evanoff, R., Goldstein, S. A., Griswold, D. M. (2011). Suppression of spermatogenesis by bisdichloroacetyldiamines is mediated by inhibition of testicular retinoic acid biosynthesis. *Journal of andrology*, 32(1), 111-9.
- Ardèvol, M. J., García, J., Català, C., Vila, A. (2010). El impacto económico del aborto. Una evaluación basada en el valor del capital humano. *Fundación para el desarrollo humano y social*.
- Arifuzzaman, S., Rahman, S. M., Pang, G-M. (2019). Research update and opportunity of non-hormonal male contraception: histone demethylase KDM5B-based targeting. *Pharmacological research*, 141, 1-20.
- Ayoub, R., Page, T. S., Swerdloff, S. R., Liu, Y. P., Amory, K. J., Leung, A., Hull, L., Blithe, D., Christy, A., Chao, H. J., Bremmer, J. W., Wang, C. (2017). Comparison of the single dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of two novel oral formulations of dimethandrolone undecanoate (DMAU): a potential oral, male contraceptive. *Andrology*, 5(2), 278-285.
- Carlson, E. A., Burnett, A. L., Camino, D., Quill, A. T., Hille, B., Chong, A. J, Moran, M. M., Babcock, F. D. (2009). Pharmacological targeting of native CatSper channels reveals a required role in maintenance of sperm hyperactivation. *PLOS ONE*, 4(8), 6844.
- Cheng, C. Y., Silvestrini, B., Grima, J., Mo, Y. M., Zhu, J. L., Johansson, E., Saso, L., Leone, G. M., Palmery, M., Mruk, D. (2001). Two new male contraceptives experience their effects by prematurely killing germ cells in the testis. *Biology of reproduction*, 65(2), 449-461.
- Chicharro, V. R., Parrilla, B. R. (2010). Review and update of the anatomy of the penis. *Archivos españoles de urología*, 63(8), 575-580.
- Chung, W. S. S., Wang, X., Roberts, S. S., Griffey, M. S., Reczek, R. P., Wolgemuth, J. D. (2011). Oral administration of an acid receptor antagonist retinoic acid reversibly inhibits spermatogenesis in mice. *Endocrinology*, 152(6), 2492-2502.
- Clement, P., Giuliano, F. (2016). Physiology and pharmacology of ejaculation. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 3, 18-25.
- Costabile R. (2013). *Anatomy and physiology of the male reproductive system*. Surgical and medical management of male infertility (Goldstein M & Schelegel PN, ed) pp. 1-7. Cambridge University Press.

- Degroat, C. W., Booth, M. A. (1980). Physiology of male sexual function. *Annals of internal medicine*, 92(2), 329-331.
- Eckardstein, V. S., Noe, G., Brache, V., Nieschlag, E., Croxatto, H., Alvarez, F., Moo-Young, A., Sivin, I., Narendar, K., Small, M., Sundaram, K. (2003). A clinical trial of 7 alpha-methyl-19-nortestosterone implants for possible use as a long-acting contraceptive for men. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 88(11), 5232-5239.
- Eddy, M. E. (2002). Male germ cell gene expression. *Recent progress in hormone research*, 57, 103-128.
- Gilany, K., Minai-Tehrani, A., Savadi-Shiraz, E., Rezadoost, H., Lakpour, N. (2015). Exploring the human seminal plasma proteome: An unexplored gold mine of biomarker for male infertility and male reproduction disorder. *Journal of reproduction and infertility*, 16(2), 61-71.
- Giuliano, F. (2011). Neurophysiology of erection and ejaculation. *The journal of sexual medicine*, 4, 310-315.
- Griswold, D. M. (2016). Spermatogenesis: The commitment to meiosis. *Physiological reviews*, 96(1), 1–17.
- Hess, A. R., Franca, R. L. (2008). Spermatogenesis and cycle of the seminiferous epithelium. *Advances in experimental medicine and biology*, 636, 1-15.
- Huynh, N. P., Hikim, P. A., Wang, C., Stefanovic, K., Lue, H. Y., Leung, A., Atienza, V., Baravarian, S., Reutrakul, V., Swerdloff, S. R. (2000). Long-term effects of triptolide on spermatogenesis, epididymal sperm function, and fertility in male rats. *Journal of Andrology*, 21(5), 689-699.
- Ilani, N., Liu, Y. P., Swerdloff, S. R., Wang, C. (2011). Does ethnicity matter in male hormonal contraceptive efficacy? *Asian Journal of Andrology*, 13(4), 579-584.
- James, R. E., Carrel, T. D., Aston, I. K., Jenkins, G. T., Yeste, M., Sales-Huetos, A. (2020). The role of the epididymis and the contribution of epididymosomes to mammalian reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5377.
- Jauregui, J. E., Mitchell, D., Topping, T., Hogarth, A. C., Griswold, M. D. (2018). Retinoic acid receptor signaling is necessary in steroidogenic cells for normal spermatogenesis and epididymal function. *Development*, 145(13), 160465.
- Krester, M. D., Loveland, L. K., Meinhardt, A., Simorangkir, D., Wreford, N. (1998). Spermatogenesis. *Human reproduction*, 1, 1-8.
- Kühn, L. A., Scortegagna, E., Nowitzki, M. K., Kim, H. Y. (2016). Ultrasonography of the scrotum in adults. *Ultrasonography*, 35(3), 180-97.
- Kutia, A. S., Radkovskij, A. V., Astafurov, D. D., Lugin, A. I., Yarovaya, Y. O. (2021). Modern ideas about bulbourethral glands. *Urologia*, 2, 128-134.

- Liu, Y. P., Swerdloff, S. R., Anawalt, D. B., Anderson, A. R., Bremmer, J. W., Elliesem, J., Gu, Q-Y., Kersemaekers, M. W., McLachlan, I. R., Meriggiola, C. M., Nieschlag, E., Sitruk-Ware, R., Vogelsong, K., Wang, H. X., Wu, W. C. F., Zitzmann, M., Handelsman, J. D., Wang, C. (2008). Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(5), 1774-1783.
- Liu, Y., Wang, L., Zhao, L., Zhang, Y. (2022). Structure, properties of gossypol and its derivatives: from physiological activities to drug discovery and design. *Natural product reports*, 39(6), 1282-1304.
- Liu, Z. G., Lyle, C. K., Cao, J. (1987). Clinical trial of gossypol as a male contraceptive drug. *Fertility and sterility*, 48(3), 459-461.
- Long, E. J., Lee, S. M., Blithe, L. D. (2021). Update on novel hormonal and nonhormonal male contraceptive development. *The journal of clinical endocrinology metabolism*, 106(6), 2381-2392.
- Mahabadi, V., Amory, K. J., Swerdloff, S. R., Bremmer, J. W., Page, T. S., Ware-Sitruk, R., Christensen, D. P., Kumar, N., Tsong, Y-Y., Blithe, D., Wang, C. (2009). Combined transdermal testosterone gel and the progestin Nestorone suppresses serum gonadotropins in men. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(7), 2313-2320.
- Matzuk, M. M., McKeown, R. M., Filippakopoulos, P., Li, Q., Ma, L., Agno, E. J., Lemieux, E. M., Picaud, S., Yu, N. R., Qi, J., Knapp, S., Bradner, E. J. (2012). Small-molecule inhibition of BRDT for male contraception. *Cell*, 150(4), 673-684.
- Miyaso, H., Ogawa, Y., Itoh, M. (2022). Microenvironment for spermatogenesis and sperm maturation. *Histochemistry and cell biology*, 157(3), 273-285.
- Mok, W-K., Mruk, D. D., Lie, P. P., Lui, Y-W., Cheng, Y. C. (2011). Adjudin, a potential male contraceptive, exerts its effects locally in the seminiferous epithelium of mammalian testis. *Reproduction*, 141(5), 571-580.
- Motrich, D. R., Salazar, C. F., Bresler, L. M., Mackern-Oberti, P. J., Godoy, J. G., Olivera, C., Paira, A. D., Rivero, E. V. (2018). Implications of prostate inflammation on male fertility. *Andrologia*, 50(11), 13093.
- Ni D-F., Hao L-S., Yang X-W. (2019). Multiple signaling pathways in sertoli cells: recent findings in spermatogenesis. *Cell death & disease*, 10(8), 541.
- Nieschlag, E., Kumar, N., Sitruk-Ware, R. (2013). 7alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT™): the population council's contribution to research on male contraception and treatment of hypogonadism. *Contraception*, 87(3), 288-295.
- Noman, A. A. M., Kyzer, L. J., Chung, W. S. S., Wolgemuth, J. D., Georg, I. G. (2020). Retinoic acid receptor antagonists for male contraception: status. *Biology of reproduction*, 103(2), 390-399.
- Norcross, R. N., Georgiou, I., Johnston C. Z., Gruber S. F., Swedlow, R. J., Read D. K., Barratt L. C., Gilbert H. I. (2022). Male contraceptive development: A medicinal chemistry perspective. *European journal of medicinal chemistry*, 5, 243-114709.

- Nya-Ngatchou, J.-J., Amory, K. J. (2012). New approaches to male contraception hormonal. *Contraception*, 87(3), 296-299.
- O'Rand, G. M., Hamil, G. K., Adevai, T., Zelinski, M. (2018). Inhibition of sperm motility in male macaques with EP055, a potential non-hormonal male contraceptive. *PLOS ONE*, 13(4), 0195953.
- Page T. S., Amory K. J., Bremner J. W. (2008). Advances in male contraception. *Endocrine reviews*, 29(4), 465-493.
- Pedron, P., Traxer, O., Haab, F., Farres, T. M., Tligui, M., Thibault, P., Gattegno, B. (1997). Cowper's gland: anatomic, physiological and pathological aspects. *Progres en urologie: Journal de l'association francaise d'urologie et de la societe francaise d'urologie*, 7(4), 563-569.
- Revening, L., Leung, A., Hsiao, W. (2013). Ejaculatory physiology and pathophysiology: assessment and treatment in male infertility. *Translational andrology and urology*, 3(1), 41-49.
- Robertson, A. S., Sharkey, J. D. (2016). Seminal fluid and fertility in women. *Fertility and sterility*, 106(3), 511-519.
- Sánchez, D. D. J., Durán, G. D., Llamas, A. J. C., Cadena, F. M. G., Landeros, R. R. J., Martínez, R. C. I., Rosales, R. E., Castro, H. N. (2020). Nuevos métodos anticonceptivos masculinos. *Lux médica*, 15(45), 37-54.
- Schnabel, G. P., Bagchus, W., Las, H., Thomsen, T., Geurts, P. B. T. (2007). The effect of the composition of food on serum testosterone levels after of oral administration of andriol test caps. *Clinical endocrinology*, 66(4), 579-585.
- Shalet, M. S. (2009). Normal testicular function and spermatogenesis. *Paediatric blood & cancer*, 53(2), 285-288.
- Sitruk-Ware, R. (2021). New frontiers in contraception research. *Medicine sciences (Paris)*, 37(11), 1014-1020.
- Soni, K. K., Jeong, S.-H., Jang, S. (2022). Neurons for ejaculation and factors affecting ejaculation. *Biology*, 11(5), 686.
- Tash, S. J., Chakrasali, R., Jakkraj, R. S., Hughes, J., Smith, K. S., Hornbaker, K., Heckert, L. L., Ozturk, B. S., Hadden, K. M., Kinzy, G. T., Blagg, J. S. B., Georg, I. G. (2008). Gamendazole, an orally active indazole carboxylic acid male contraceptive agent, targets HSP90AB1 (HSP90BETA) and EEF1A1 (eEF1A) and stimulates Il1a transcription in rat sertoli cells. *Biology of reproduction*, 78(6), 1139-1152.
- Thirumalai, A., Amory K. J. (2021). Emerging approaches to male contraception. *Fertility and sterility*, 115(6), 1369-1376.
- Thirumalai, A., Cepoins, J., Amory, K. J., Swerdloff, R., Surampudi, V., Liu, Y. P., Bremner, J. W., Harvery, E., Blithe, L. D., Lee, S. M., Hull, L., Wang, C., Page, T. S. (2018). Effects of 28 days of oral dimethandrolone undecanoate in healthy men: A Prototype Male Pill. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 104(2), 423-432.

- Thirumalai, A., Page, T. S. (2020). Male Hormonal Contraception. *Annual review of medicine*, 71, 17-31.
- Valenti, D., La Vignera, S., Condorelli, A. R., Rago, R., Barone, N., Vicari, E., Calogero, E. A. (2013). Follicle-stimulating hormone treatment in normogonadotropic infertile men. *Nature reviews. Urology*, 10(1), 55-62.
- Vernet, N., Dennefeld, C., Rochette-Egly, C., Ouland-Abdelghani, M., Chambon, P., Ghyselinck, B. N., Mark, M. (2006). Retinoic acid metabolism and signaling pathways in the adult and developing mouse testis. *Endocrinology*, 147(1), 96-110.
- Wu, S., Yuen, F., Swerdloff, S. R., Pak, Y., Thirumalai, A., Liu, Y. P., Amory K. J., Bai, F., Hull, L., Bliethe, L. D., Anawalt, D. B., Parman, T., Kim, K., Lee, S. M., Bremner, J. W., Page, T. S., Wang, C. (2019). Safety and pharmacokinetics of the new oral androgen single-dose 11b-methyl-19-nortestosterone-17b-dodecylcarbonate in men. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 104(3), 629-638.
- Yuen, F., Thirumalai, A., Pham, C., Swerdloff, S. R., Anawalt, D. B., Liu, Y. P., Amory, K. J., Bremner, J. W., Dart, C., Wu, H., Hull, L., Bliethe, L. D., Long, J., Wang, C., Page, T. S. (2020). Daily oral administration of the novel androgen 11 β -MNTDC markedly suppresses serum gonadotropins in healthy men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(3), 835-847.
- Yuen, F., Wu, S., Thirumalai, A., Swerdloff, R. S., Page, T. S., Liu, Y. P., Dart, C., Wu, H., Bliethe, L. D., Sitruk-Ware, R., Long, J., Bai, F., Hull, L., Bremner, J. W., Anawalt, D. B., Wang, C. (2019). Preventing secondary exposure to women from men applying a novel nesterone/testosterone contraceptive gel. *Andrology*, 7(2), 235-243.
- Zhu, Y., Yin, Q., Wei, D., Yang, Z., Du Y., Ma Y. (2019). Autophagy in male reproduction. *Systems biology in reproductive medicine*, 65(4), 265-272.
- Zirkin, R. B., Papadopoulos, V. (2018). Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biology of reproduction*, 99(1), 101-111.