

El Futuro de la Anticoncepción

Jorge T. Charalambopoulos

Jefe del Equipo de Salud Reproductiva y Procreación Responsable
Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Ciudad A. de Buenos Aires.

Agradezco al Dr. Sebastián Mirkin,
quien desinteresadamente me facilitó diversos
contenidos para esta presentación que en
algunos casos son el producto de sus propias
investigaciones llevadas a cabo en
The Contraceptive Research and Development
Program (CONRAD). The Jones Institute for
Reproductive Medicine. Eastern Virginia
Medical School, USA.

Octubre de 2005



Margaret Sanger



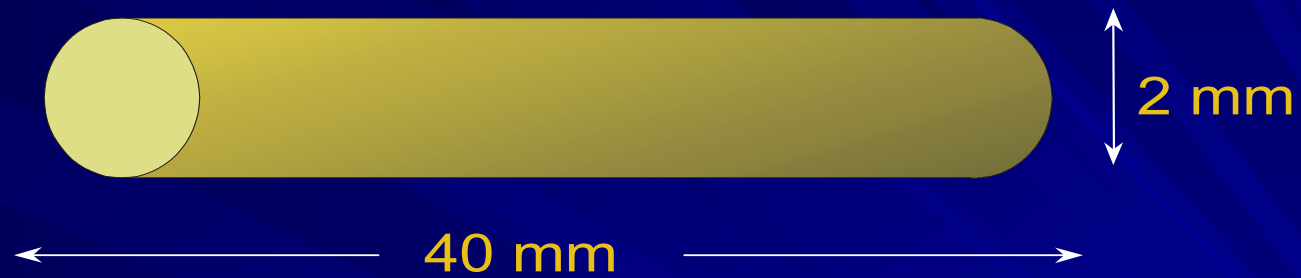
Gregory Pincus

Diafragmas vaginales de poliuretano



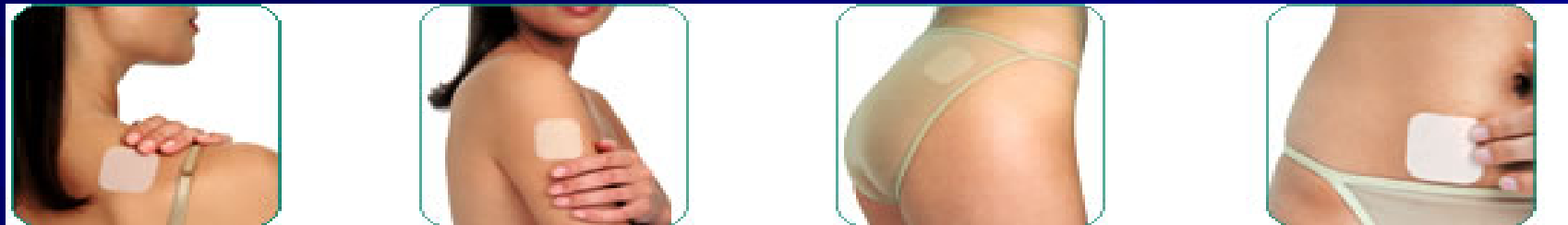
La varilla de Implanon®

Core



3 años de Anticoncepción

El parche anticonceptivo transdérmico Evra®



Diámetro: 4,5 cm

Anillo Vaginal Anticonceptivo Combinado Nuvaring®

- Libera 15 μg de etinilestradiol y 120 μg de etonogestrel diariamente por más de 21 días.

Evatano (EVA)



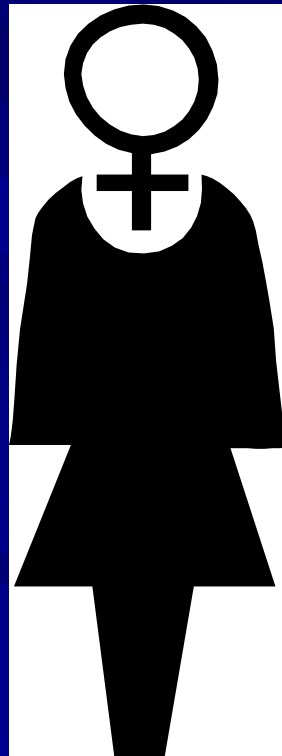
Alcance del problema

- Incremento de los embarazos no deseados
- 120 millones de mujeres no son usuarias de ningún método anticonceptivo (MAC)
- No se dispondrá de nuevos MACs. en el corto plazo.
- Presiones políticas, religiosas y financieras impiden el desarrollo de nuevos MACs.

El anticonceptivo ideal

- Ajustarse a los factores socio-culturales, económicos, éticos y religiosos
- Prevenir ITS (HIV)
- Prevenir otras patologías
- Ser usuario/o independiente

Futuro de la Anticoncepción Femenina



Futuro de la Anticoncepción Femenina

Corto Plazo

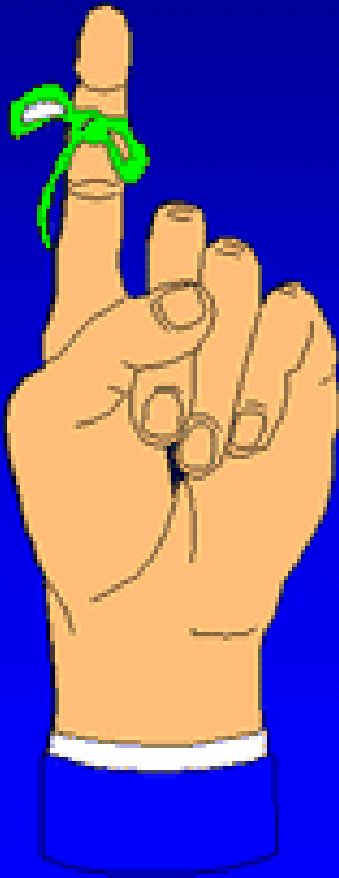
- Nuevas vías de administración de métodos ya existentes
- Nuevos progestágenos
- Microbicidas-espermicidas

Largo Plazo

- Inmuncontraceptivos
- Nuevos targets

Futuro de la Anticoncepción Hormonal Femenina

El flanco débil de los AO



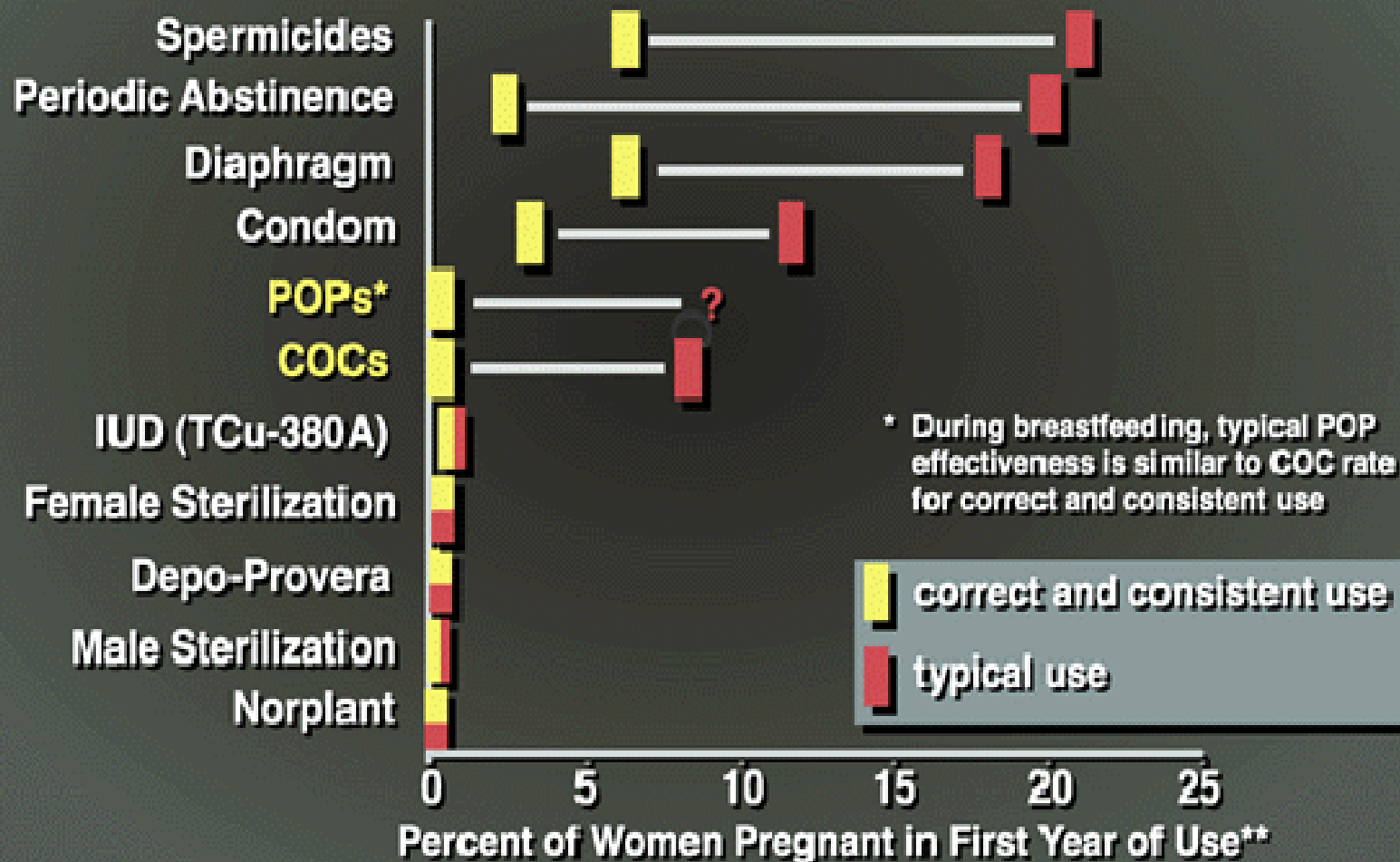
- La adhesión al tratamiento es el principal problema
- La adhesión al tratamiento de 10 días de Penicilina es del 25%
- La usuarias olvidan de 2 a 3 píldoras anticonceptivas por ciclo.

Continuidad y Adhesión al tratamiento son componentes críticos de la “Ecuación Anticonceptiva”

- En EE.UU., por cada 1% de disminución de la eficacia de la píldora ocurren aproximadamente 100.000 embarazos no programados.
- Una proporción significativa de la falla anticonceptiva está relacionada con el uso o la adhesión.
- Si dos MACs. tienen igual eficacia, pero uno tiene mejor adhesión/continuidad, entonces la efectividad neta será mayor para ese MAC.
- Por lo tanto, la adhesión al tratamiento es crucial.

Contraceptive Pregnancy Rates

OCs



Source: Hatcher et al, 1994; Jones/Forrest, 1992 (COC typical use data).

** U.S. data

Si Ud. tuviese US\$ 10.000.000 invertiría en...



¿Diseñar una píldora de 10 μg de etinilestradiol?



¿Un método que no dependa del uso diario?

ELIJA SOLO UNA OPCION

¿Qué ocurre cuando la mujer discontinúa el uso de los AO?

- El 42 % lo hace sin consultar a su proveedor de salud
- El 19 % lo hace sin seleccionar otro MAC
- El 69 % elige usar un MAC de menor eficacia.

AOC de Rango Extendido



- **Anubis® - Seasonale®**
(30 µg EE y 150 µg LNG)
- Uso continuo por 91 días
- Sólo 4 sangrados por
deprivación al año.

Anticonceptivos de Progestágeno solo

- Orales, inyectables e implantes subdérmicos.
- Usados por millones de mujeres en el mundo
- Seguros
- Eficaces
- *Alta incidencia de sangrado irregular.*

Anticonceptivos de Progestágeno solo

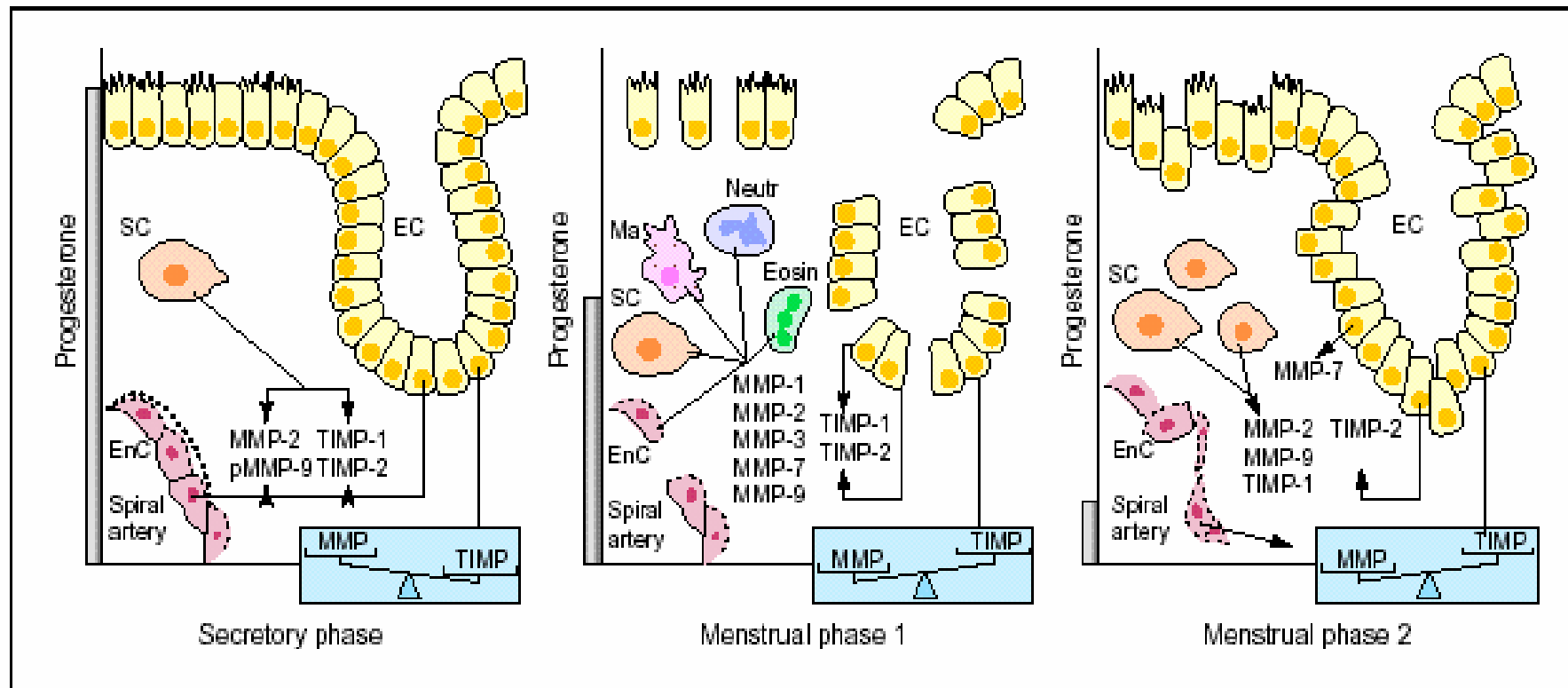
La causa del sangrado irregular es desconocida

- Disbalance angiogénico
- Sobreexpresión de las metaloproteinasas de matriz (MMPs).

Mirkin S. et al., Fertil Steril 2003

Mirkin S. et al., Fertil Steril 2004

La acción de las metaloproteinasas de matriz durante el ciclo menstrual



Doxiciclina: inhibidor de las MMPs

- La Doxiciclina inhibe MMPs a dosis subantibióticas (40 mg/día).
- Tiene potencial inhibidor de sangrado irregular en usuarias de anticonceptivos de progestágeno solo
- Los resultados in vitro son alentadores
- Los estudios clínicos finalizarán en 2007.

Implantes Biodegradables

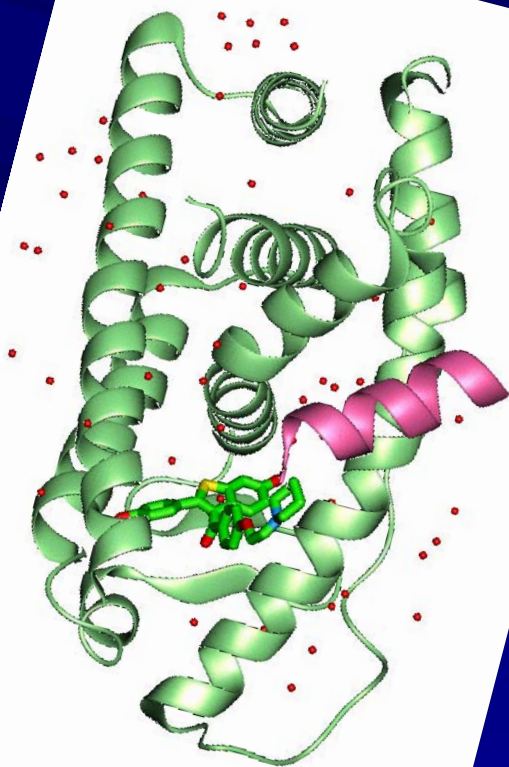
Capronor®

- **Capronor II** consiste de 2 cápsulas de Poly E-caprolactona; cada una contiene 18 mg de levonorgestrel (LNG).
(The Center for Population Research of the National Institute for Child Health and Human Development).
- **Capronor III** es una simple cápsula del copolímero (caprolactona y trimetilenecarbonato) que contiene 32 mg de LNG. **Respecto de Capronor II, libera el LNG en forma más efectiva y su biodegradación es más rápida.**
- Si bien ambos sistemas fueron diseñados para no ser removidos ...
 - *El implante permanece intacto durante el primer año de uso pudiendo ser removido si fuera necesario.*
 - *Después del segundo año se biodegrada a dióxido de carbono y agua, y es absorbido por el cuerpo.*

Progestágenos

- **Cápsulas biodegradables con 90 % de Noretisterona (NET) y 10 % de Colesterol.** Liberan NET de 12 a 18 meses y son biodegradables en 2 años. *FHI.*
- **Nestorona:** Derivado de la 19 nor-progesterona sin biodisponibilidad por vía oral. No posee acción androgénica y no altera el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono. *Desarrollado por el Population Council NY,USA.*

Moduladores Selectivos de los Receptores de Progesterona (SPERMs)



- Acción progestacional o antiprogestacional tejido específica
- Diferente afinidad por los *RP* A y B
- Acción antiestrogénica
- Acciones no genómicas.

SPERMs

Mifepristona (uso diario)

- Eficaz como anovulatorio (2-5 mg diarios)
- Alto índice de Pearl
- Libre de actividad estrogénica
- Efecto antiproliferativo a nivel endometrial
- Baja incidencia de sangrados irregulares (*Mirkin S, et al., Contraception 2004*)
- Potencialmente eficaz para el tratamiento de la hipermenorrea, fibromas y endometriosis.

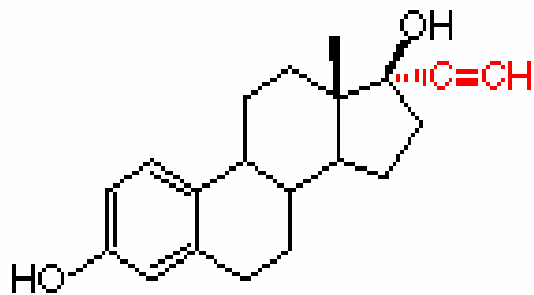
SPERMs

Mifepristona

(Anticoncepción de Emergencia)

- Eficaz como anticonceptivo de emergencia (10 mg)
- Mifepristona + TMX

Nuevos estrógenos de uso oral

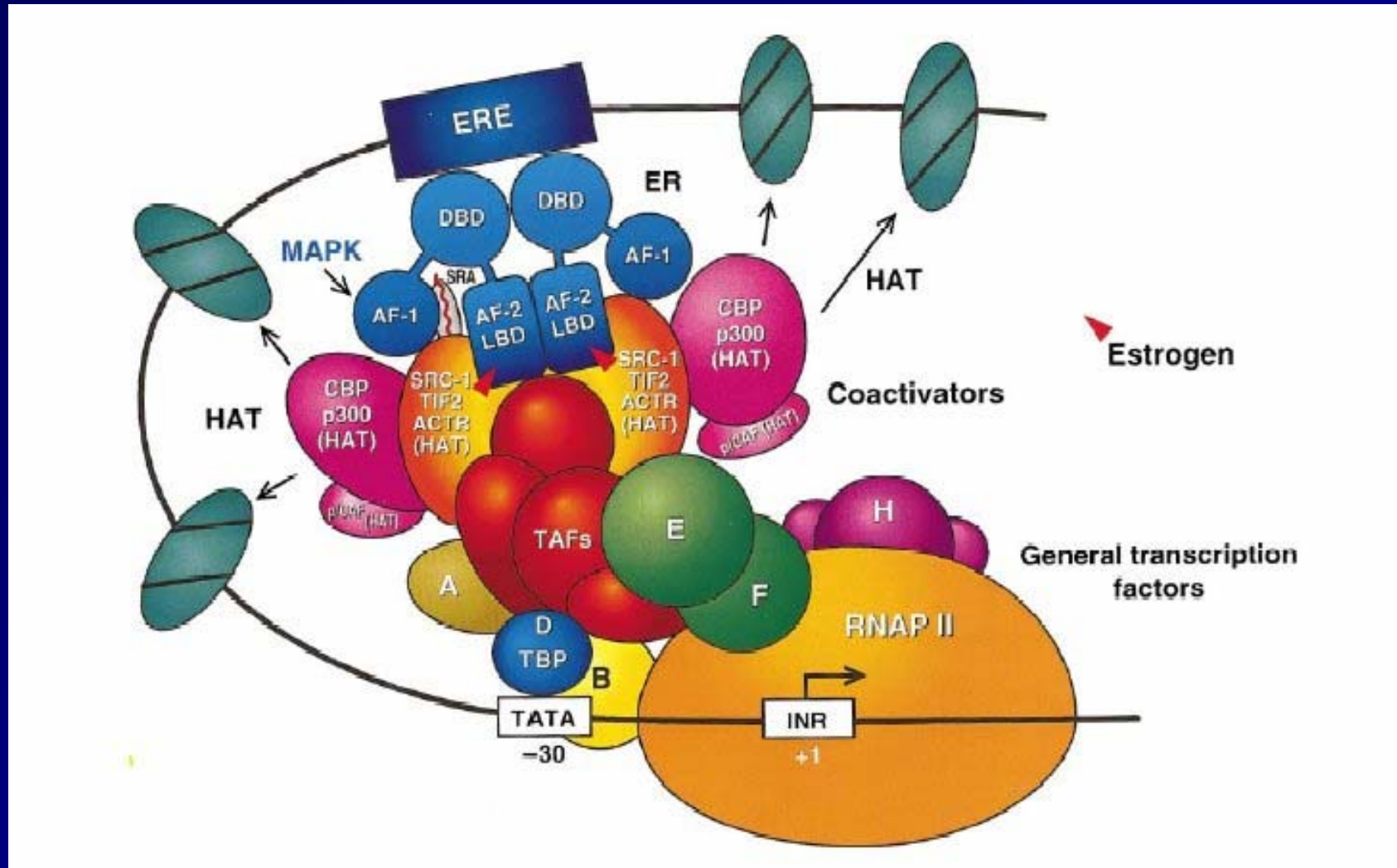


Ethinylestradiol

- **Grupo etinilo:** potencial responsable de efectos colaterales
- CDB-1357 nitrato éster de 17 β -estradiol (estrógeno no etilado).
- La adición de un grupo sulfamato al Carbono 3 (Sulfamato de E₂; J995). Es 100 veces más potente que el EE a nivel endometrial con mínimo efecto a nivel hepático.

(Elger W, et. al. Reprod Fertil Dev. 2001;13:297-305)

Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERMs-ER)



SERM_s

Ormeloxifene



- Desarrollado y comercializado en India como anticonceptivo oral de uso semanal.
- Posee potente acción antiestrogénica a nivel del SNC y leve acción estrogénica y antiprogestacional a nivel del tracto genital.
- Efecto anticonceptivo debido a la alteración de la sincronización durante la implantación:
 - Leve aumento en el transporte de cigotos
 - Formación acelerada de blastocistos
 - Supresión de la maduración endometrial.
- Efecto neto: impide la implantación en dosis de 30-60 mg semanales. Índice de Pearl: 1,8 a 2,8
- Efecto adverso: amenorrea post píldora: 6 a 8%
- Potencial protección contra el cáncer de mama.

Determinación de nuevos Targets en anticoncepción

Microarray ADN

Proteomics

Bioinformática

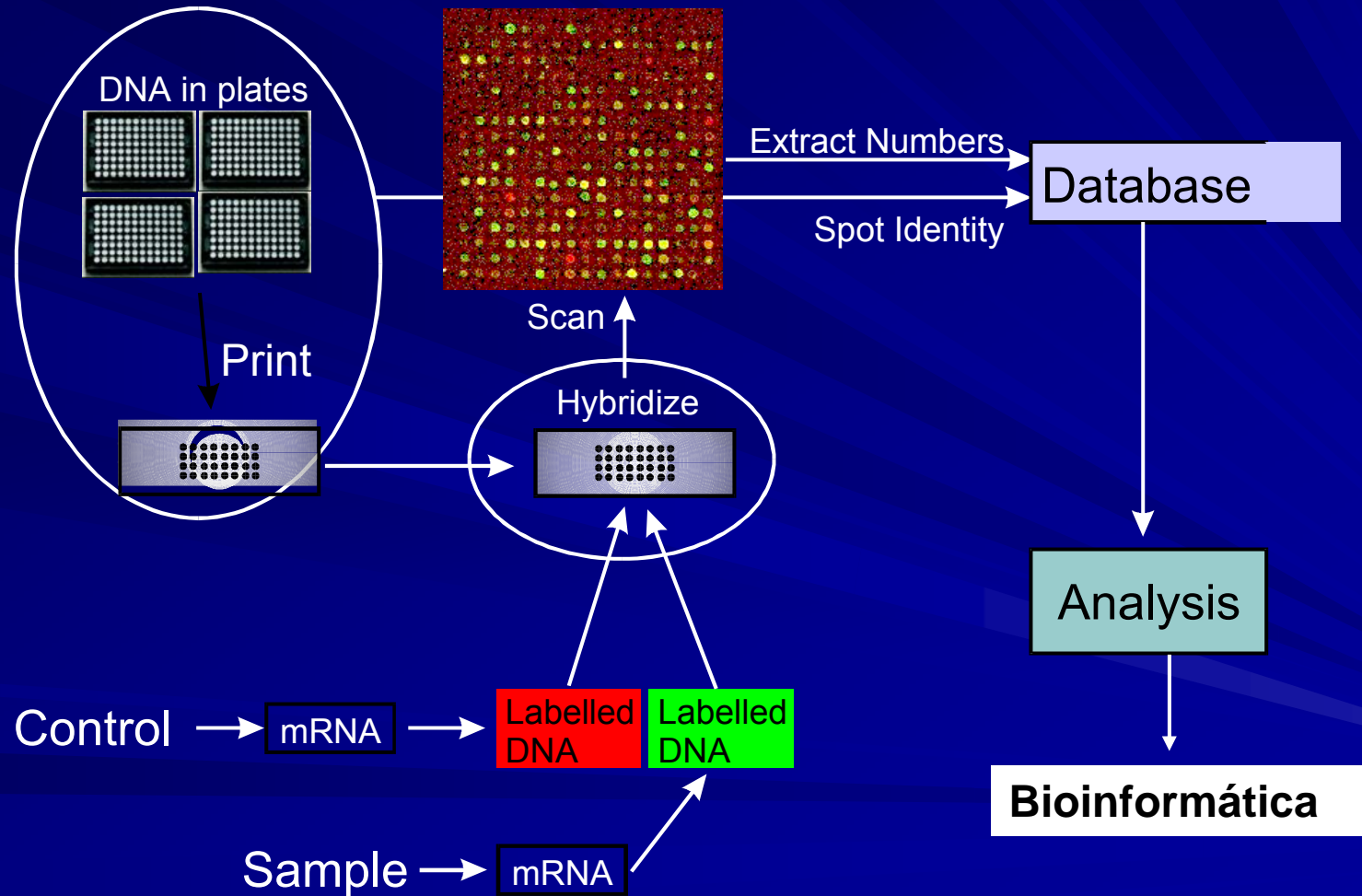
En el año 2003 los científicos dedicados al “Proyecto del Genoma Humano” obtuvieron la secuencia de 3 billones de pares de bases del ADN que componen el genoma humano.

Proyecto Genoma Humano

- Los humanos tienen alrededor de 30.000 genes; la función de más de la mitad de éstos es desconocida.
- Sólo alrededor del 2% de los genes contenidos en el genoma humano tienen las instrucciones para fabricar proteínas.
- Un gen puede producir más de una proteína.

Microarray ADN

Permite conocer la expresión en forma integral de decenas de miles de genes en diferentes tejidos en pocas horas (www.gene-chips.com)



Proteomics

- El proteoma es el complemento proteico del genoma.
- Proteomics analiza cualitativa y cuantitativamente la total expresión proteica (proteoma) de un tejido en particular.
- Con la ayuda de Microchips ADN, Proteomics y la Bioinformática es posible determinar nuevos genes y proteínas relevantes en la regulación de las funciones reproductivas de la mujer y del hombre.

Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization (SELDI)

ProteinChips®

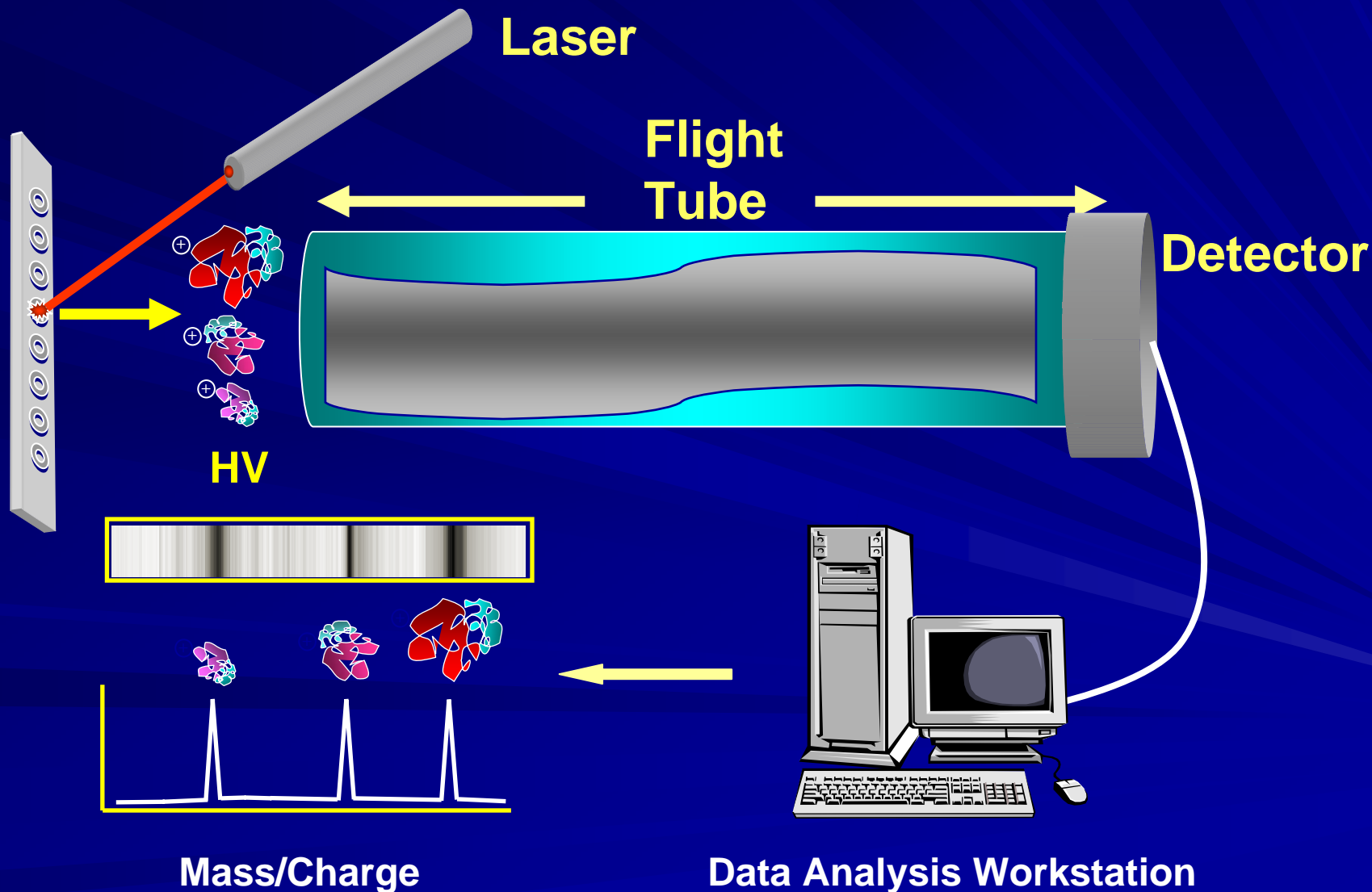


Protein lysates

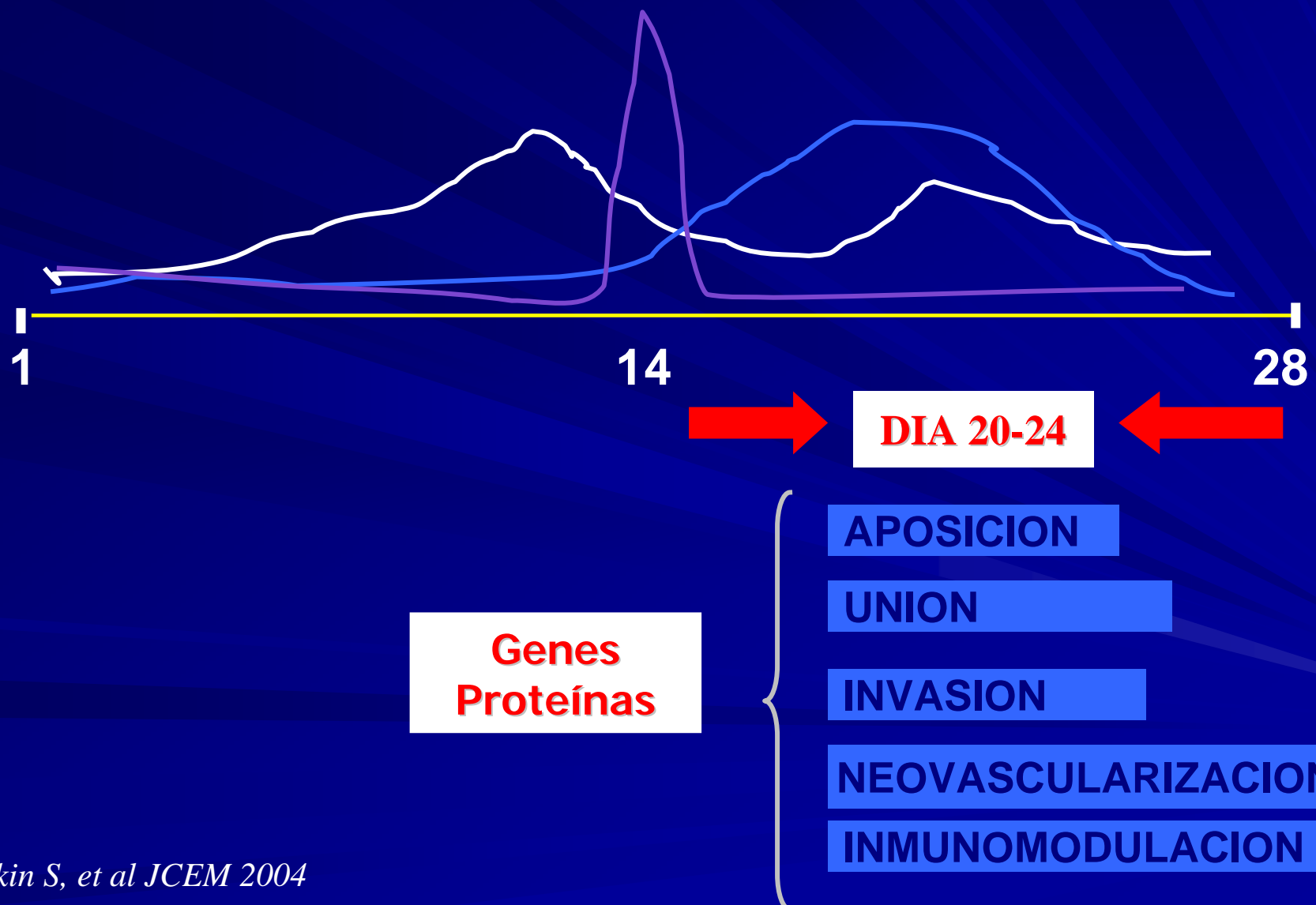


Beckman/Coulter Biomek 2000®
robotic workstation

Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization (SELDI) Time-Of-Flight (TOF) Mass Spectrometry



Ventana de Implantación



Potenciales nuevos “Targets”

- VEGF (vascular endothelium growth factor).

Potente acción angiogénica: Su inhibición, bloqueando sus receptores en el endometrio, inhibiría el crecimiento de este impidiendo la implantación del blastocisto.

- LIF (leukemia inhibition factor). Se están desarrollando en Australia antagonistas de los receptores de LIF para ser usados en primates y también se están evaluando anticuerpos anti LIF.

- IL-10 y 11 (Interleukina 10 y 11)

- Osteopontina

- Integrinas

Espermicidas / Microbicidas

¿Por qué los microbicidas son necesarios para la salud pública ?

- Un niño muere cada minuto por una enfermedad relacionada con el Sida, mientras que en ese mismo intervalo de tiempo otro menor de 15 años y al menos otros cuatro jóvenes de hasta 29 contraen el virus.

(Unicef 2005)

- Cada día se producen en el mundo aproximadamente 15.000 nuevas infecciones por HIV. *(New Frontiers in Contraceptive Research, a Blueprint for Action. Ed. Nass SJ and Srauss JF III. The National Academies Press , Washington DC.)*

Un “microbicida tópico” es ...

... una sustancia que puede reducir significativamente la transmisión sexual del HIV y de otros virus, bacterias o protozoos patógenos cuando es aplicado en forma tópica sobre la mucosa genital y tiene acción inmediata y prolongada.

Microbicida - Características

- Seguro para el uso continuado
- Eficaz contra el HIV y múltiples ETS
- De acción inmediata y prolongada
- De acción anticonceptiva o no
- De elaboración y costo accesible
- Que los Rx no afecten su uso ni la eficacia
- De características organolépticas apropiadas.

Productos en Fase 2/3 & 3

Diferentes laboratorios están evaluando en Fase II y III más de 60 productos

➤ **Ushercell / 6% celulosa sulfato (CONRAD)**

Estimula la pérdida acrosómica. Anti HIV, HV, Neisseria Gonorrhoeae, Chlamydia.

➤ **BufferGel (Carbopol 974P) (ReProtect LLC)**

Buffer que aumenta la acidez vaginal en presencia de líquido seminal, actuando como espermicida. Podría tener actividad anti HIV ya que este podría inactivarse con un pH debajo de 4.

➤ **Carraguard (Population Council)**

➤ **Savvy (NICHD)**

Futuro de la Anticoncepción Hormonal Masculina

Anticoncepción hormonal masculina (A)

“Diversas razones explican el insuficiente auge”

- Escasos conocimientos sobre la sexualidad masculina.
- Asociación cultural de virilidad con capacidad reproductiva.
- Poca disponibilidad de voluntarios para la experimentación.
- Diferencias fisiológicas entre ambos sexos: pareciera más fácil interferir a un óvulo que a millones de espermatozoides.
- La espermatogénesis es un proceso continuo.

Anticoncepción hormonal masculina (B)

“Diversas razones explican el insuficiente auge”

- La responsabilidad de la anticoncepción ha sido relegada fundamentalmente a las usuarias.
- Los usuarios estarían dispuestos a emplear un MAC reversible.
- Algunos métodos hormonales están cerca de ser introducidos al mercado.
- Declarado como de alta prioridad por la OMS.

Anticoncepción hormonal masculina: “Problemas con el uso exclusivo de Testosterona”

- Sólo del 50% al 70% de los hombres logran la azoospermia.
- El tiempo necesario para lograr la azoospermia es demasiado largo (> 12–15 semanas).
- Las dosis altas de testosterona pueden alterar negativamente el perfil lipídico.
- Potencial efecto proliferativo a nivel prostático.

Would Men Use a Male Contraceptive?

- | | | |
|------------------|-------|--------------|
| • Definitely | • 20% | } 75% of men |
| • Probably | • 28% | |
| • Maybe | • 28% | |
| • Probably Not | • 12% | |
| • Definitely Not | • 13% | |

Weston et al. Medical J Austral (2002) 176:208-210

El objetivo de combinar regímenes hormonales es:

- Reducir la dosis de testosterona necesaria para la acción anticonceptiva.
- Aumentar el porcentaje de hombres que logran la azoospermia.
- Acortar el intervalo de tiempo que debe transcurrir para lograr la azoospermia.

Anticoncepción hormonal masculina

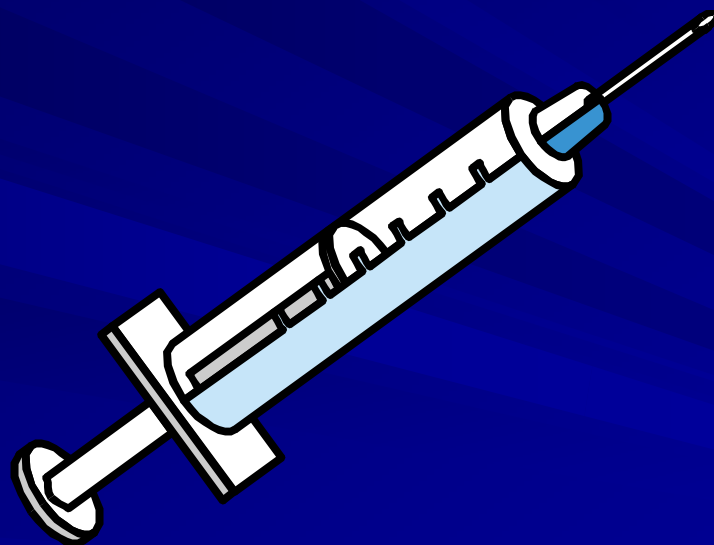
En estudio

- Antagonistas del GnRH (Acyline) + andrógeno (ET). Potente inhibidores de la secreción de gonadotrofinas.
- SARMs (*moduladores selectivos de receptores androgénicos*) 7 α -methyl-19 nortestosterona (MENT). Es 10 veces más potente que la To suprimiendo las gonadotrofinas e induce una mínima estimulación prostática.
- Implantes de To combinados con LNG, DSG, AMP, y EN-NET. Implantes subdérmicos de To (200mg c/4-6 meses) más DAMP 300 mg IM c/ 3 meses.

Anticoncepción masculina no hormonal

- Inhibidores de la espermatogénesis: Gossypol (oligospermia en el 80% de los usuarios). En muchos casos resulta irreversible. Efectos adversos: hipokalemia.
- Efecto de oligoastenoospermia: *Tripterygium Wilfordii* (TW).
- Inhibidores de la maduración espermática AF-2364 (Population Council)
- Prevención del transporte espermático Vasclip, RSIUG, antagonistas del receptor P2X1.

Inmunización



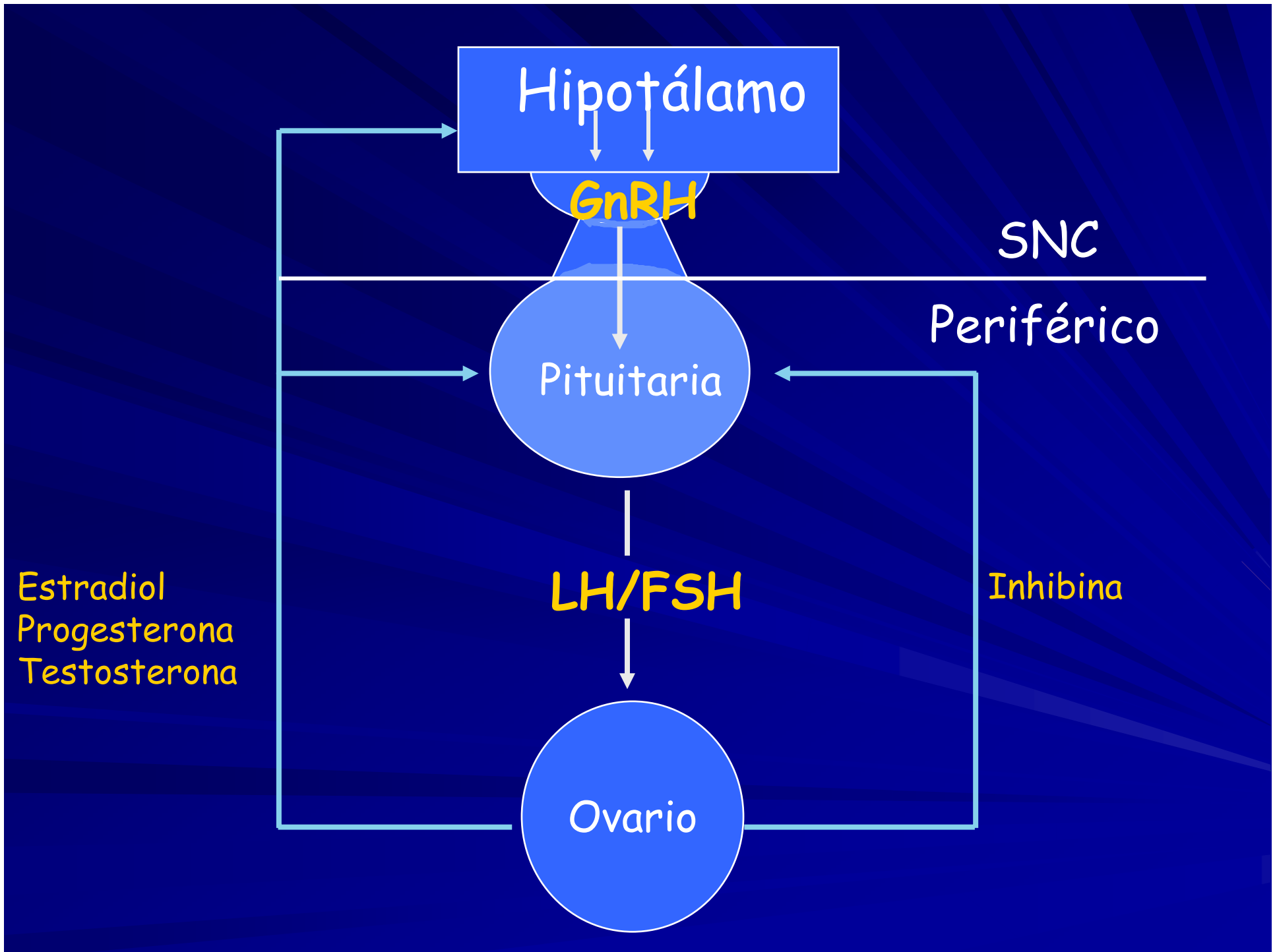
Introducción

- La idea de la Inmunocostracepción no es nueva.
- El mecanismo de acción persigue estimular la reacción inmunológica contra las moléculas específicas que participan en el proceso de fertilización / implantación.

Inmunocostracepción

La investigación en Inmunocostracepción se ha enfocado en tres direcciones:

- En la hCG
- La FSH, LH o sus receptores.
- Los antígenos de la zona pelúcida del oocito.
- Los antígenos espermáticos.

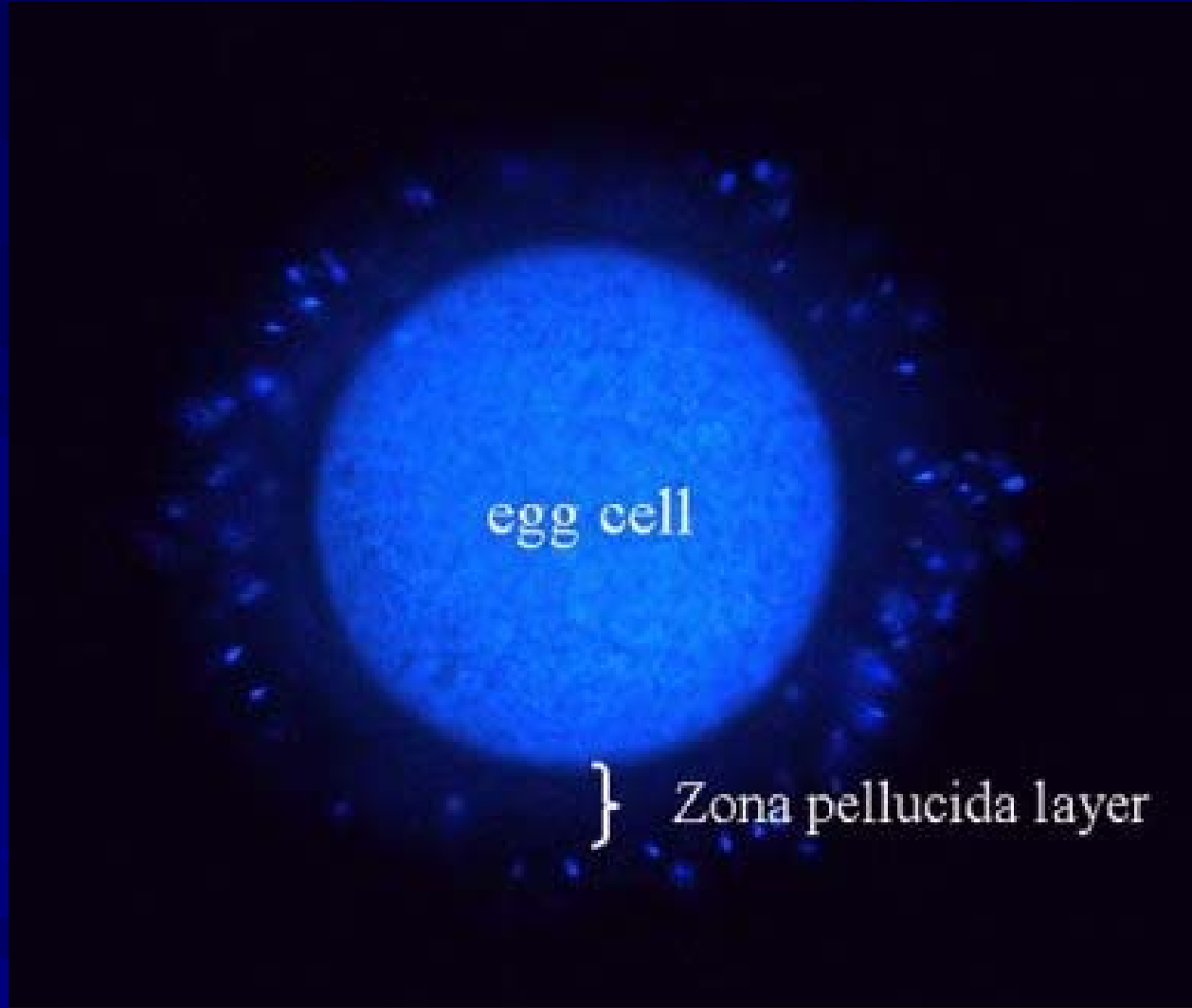


Los grandes interrogantes de la Inmunocostracepción

- Duración de los títulos de los anticuerpos generados
- Reversibilidad del método
- Teratogenicidad del método
- La producción de autoanticuerpos.

Potenciales antígenos del oocito

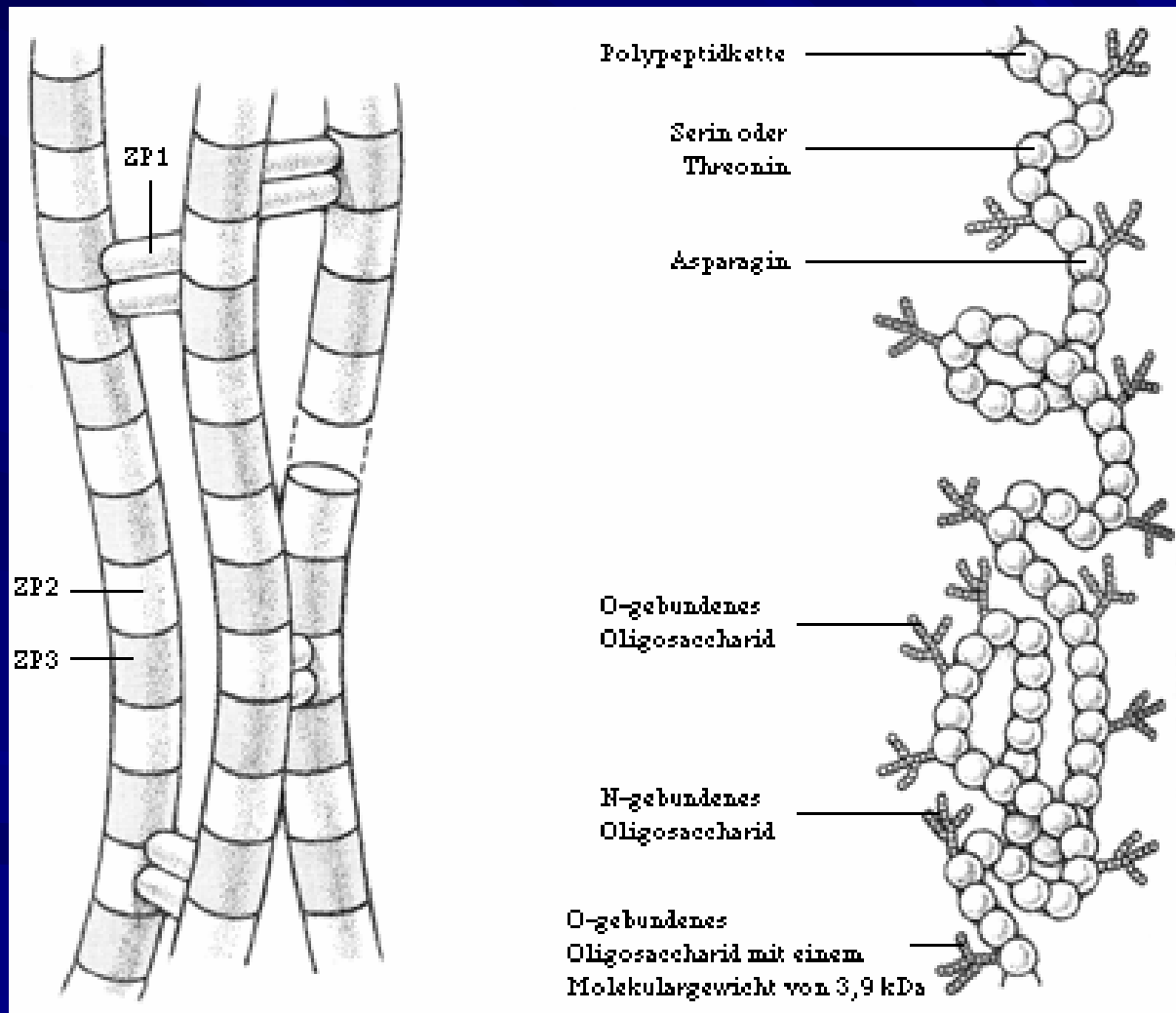
- El oocito es protegido por la zona pelúcida (ZP).
- La ZP está formada por varias glicoproteínas ZP-1, ZP-2, ZP-3.
- Los anticuerpos contra la ZP inducen infertilidad en primates.
- Existe potencial riesgo de lesión ovárica.



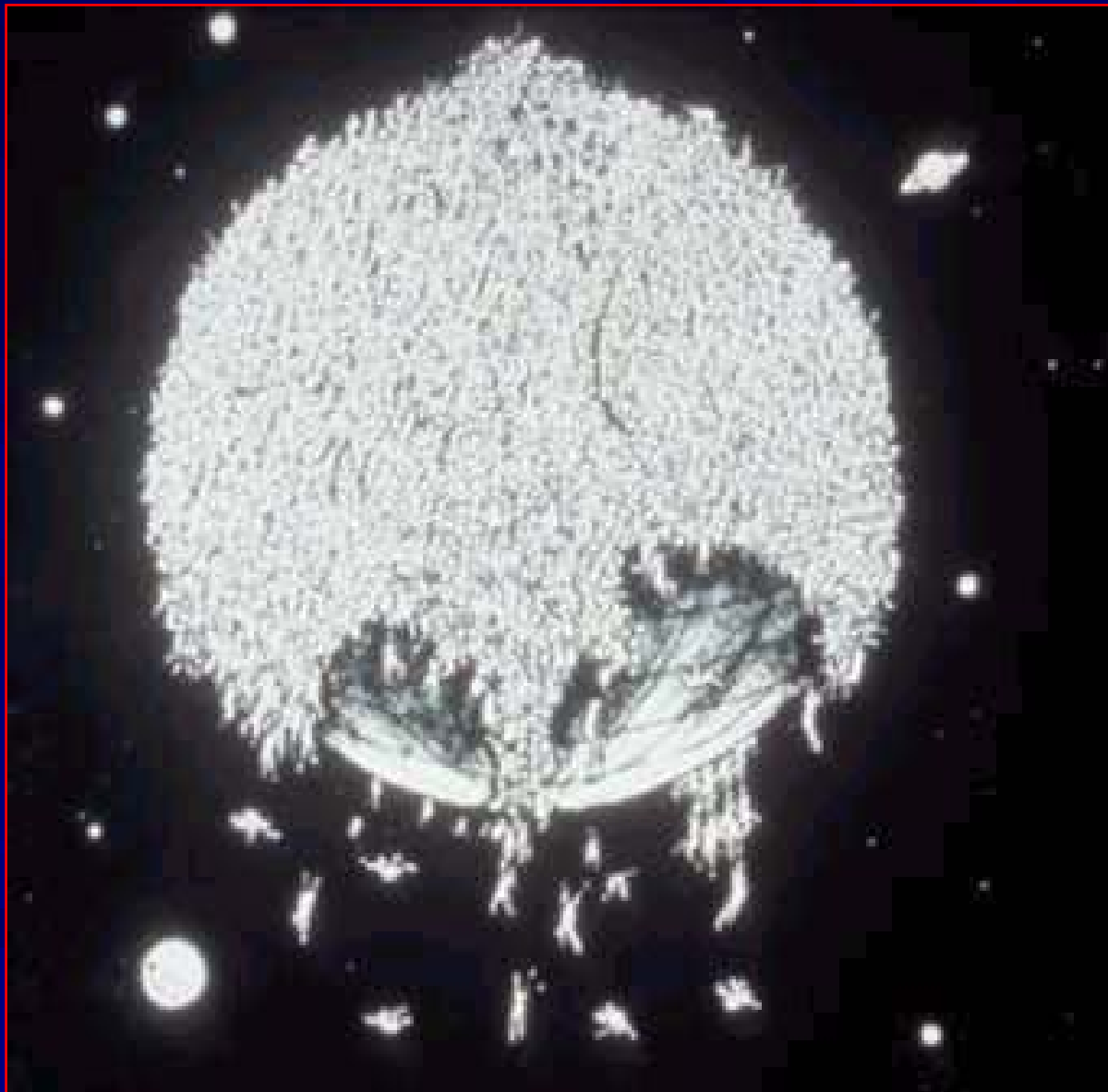
egg cell

} Zona pellucida layer

Estructura molecular de la zona pelúcida

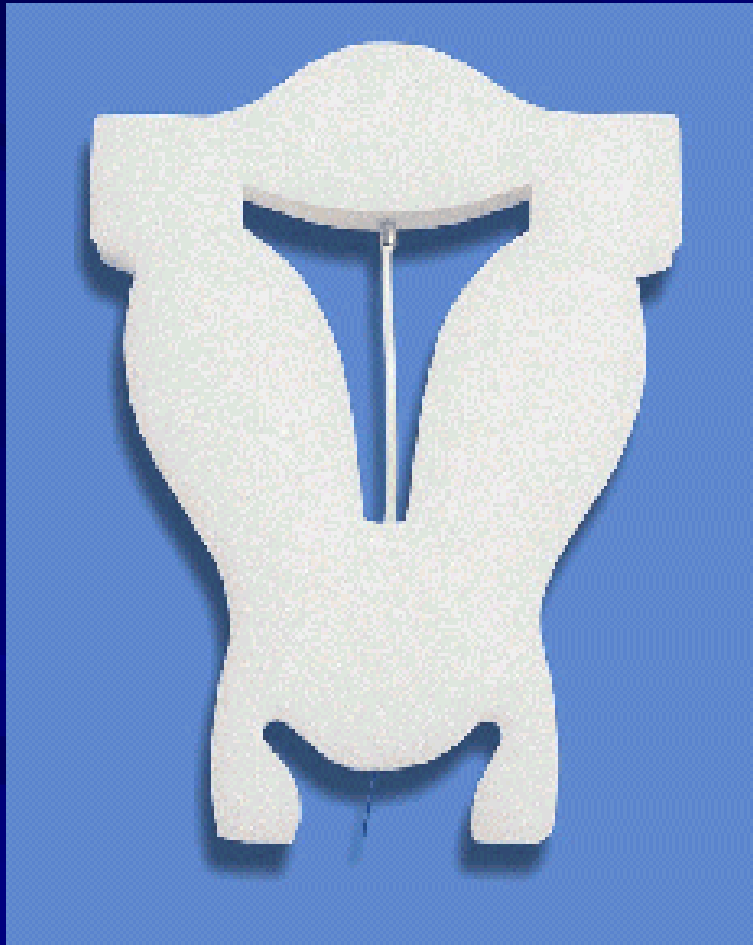


¿Será el futuro?

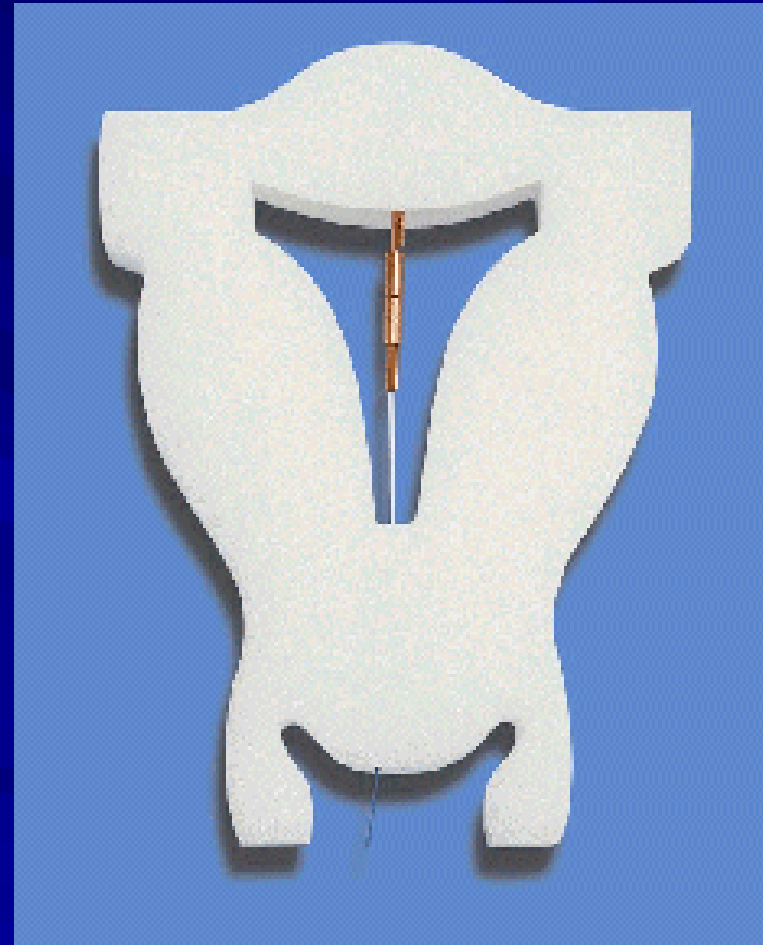


Anticoncepción Intrauterina

Fibro Plant[®]



Gyne Plant[®]



Conclusiones

- Múltiples posibles opciones de MACs. podrían estar disponibles en un futuro próximo.
- Sin embargo, el futuro de la anticoncepción estará condicionado por entes no científicos.
- Presiones financieras, políticas y religiosas decidirán cual es el futuro de la anticoncepción.
- En anticonceptivo ideal está lejos de ser hallado.

Muchas gracias