

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 424

**ESTUDIOS RECIENTES
SOBRE REGULACION
DE LA FECUNDIDAD**

**Informe
de un Grupo Científico
de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1969

© Organización Mundial de la Salud 1969

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre la reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SWITZERLAND

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. La fecundidad masculina y su regulación	6
2.1 Procesos endocrinos	6
2.2 Modificaciones celulares y actividad funcional	6
2.3 Organos reproductores accesorios	7
2.4 Métodos para regular la fecundidad	7
3. La fecundidad femenina y su regulación.	12
3.1 Ovulación	12
3.2 Capacitación, fecundación y recorrido tubárico	13
3.3 Formación del blastocisto e implantación	14
3.4 Desarrollo embrionario incipiente	14
3.5 Métodos químicos para regular la fecundidad	15
3.6 Métodos inmunológicos para regular la fecundidad	26
4. Aplicación al hombre de los resultados obtenidos en la experimentación animal	28
4.1 Pequeños animales de laboratorio	28
4.2 Primates infrahumanos.	28
5. Principios aplicables a los estudios en el hombre	29
5.1 Estudios farmacológicos	29
5.2 Ensayos clínicos.	29
6. Investigaciones recomendadas	33
Anexo. Bibliografía seleccionada	37

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS PARA LOS ESTUDIOS
DE LA REGULACION DE LA FECUNDIDAD**

Ginebra, 11-15 de noviembre de 1968

*Miembros : **

- Dr. M. C. Chang, Research Professor, The Worcester Foundation for Experimental Biology, Shrewsbury, Mass., Estados Unidos de América
- Dr. A. W. Craig, Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Inglaterra
- Profesor C. W. Emmens, Department of Veterinary Physiology, University of Sydney, N.S.W., Australia (*Relator*)
- Dr. A. B. Kar, Deputy Director and Head, Division of Endocrinology, Central Drug Research Institute, Lucknow, India (*Vicepresidente*)
- Dr. C. Lutwak-Mann, Unit of Reproductive Physiology and Biochemistry, University of Cambridge, Inglaterra
- Profesor R. E. Mancini, Centro de Investigaciones sobre la Reproducción, Escuela de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina
- Dr. L. Martini, Profesor de Farmacología, Instituto de Farmacología y Terapéutica, Università degli Studi, Milán, Italia
- Dr. J. McLean Morris, Professor of Gynecology, Yale University, New Haven, Conn., Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. H. Rudel, Population Council, Bio-medical Division, Rockefeller University, Nueva York, Estados Unidos de América (*Presidente*)

Representantes de otras organizaciones :

Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia :

Profesor J. Férin, Laboratoire d'Hormonologie gynécologique, Université de Louvain, Bélgica

Federación Internacional para el Planeamiento Familiar :

Dr. M. Potts, Secretario Médico, FIPF, Londres, Inglaterra

Secretaría :

- Profesor E. Diczfalussy, Servicio de Investigaciones sobre Endocrinología de la Reproducción, Consejo Nacional de Investigaciones Médicas, Karolinska Sjukhuset, Estocolmo, Suecia (*Asesor Temporeo*)
- Dr. A. Kessler, Jefe del Servicio de Reproducción Humana, OMS
- Dr. J. Zipper, Servicio de Reproducción Humana, OMS (*Secretario*)

** No pudieron asistir :*

- Dr. R. Hertz, Chief, Reproduction Research Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Md., Estados Unidos de América
- Profesor A. Jost, Laboratoire de Physiologie comparée, Faculté des Sciences, Université de Paris, Francia

ESTUDIOS RECIENTES SOBRE REGULACION DE LA FECUNDIDAD

Informe de un Grupo Científico de la OMS

Del 11 al 15 de noviembre de 1968 se reunió en Ginebra un Grupo Científico de la OMS con objeto de examinar los estudios recientes sobre la regulación de la fecundidad. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. A. M.-M. Payne, Subdirector General, que dio la bienvenida a los miembros del Grupo.

1. INTRODUCCION

Diversos grupos científicos de la OMS, el Comité Consultivo de Investigaciones Médicas y las Asambleas Mundiales de la Salud han recomendado en muchas ocasiones a la OMS que evalúe periódicamente los adelantos realizados en materia de regulación de la fecundidad. El presente Grupo se propuso examinar algunos trabajos recientes relacionados con los métodos actuales de regulación de la fecundidad, excluidos el empleo de los gestógenos orales,¹ los esteroides hormonales² y la continencia periódica.³ La aplicación de dispositivos intrauterinos⁴ sólo se ha considerado como medio de introducir ciertos agentes químicos en el aparato genital femenino. El Grupo ha utilizado en su trabajo los informes de diversos grupos que le han precedido.⁵

Como algunos métodos nuevos actualmente en estudio se hallan aún en la etapa de experimentación animal y como todos los trabajos futuros deberán pasar necesariamente por esas pruebas, el Grupo Científico dedicó especial atención a formular normas generales para la aplicación clínica de los conocimientos obtenidos en los estudios sobre animales.

¹ Véase *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 326.

² Véase *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 386.

³ Véase *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 360.

⁴ Véase *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 332; 1968, N° 397.

⁵ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, N° 280; 1965, N°s 303, 304, 313; 1966, N°s 333, 334; 1967, N°s 341, 364; 1968, N° 403.

2. LA FECUNDIDAD MASCULINA Y SU REGULACION

Un agente capaz de inhibir inocua y eficazmente la fecundidad del varón, sin riesgo de alterar la espermatogénesis ni la libido, podrá tener aplicación práctica en la regulación de la fecundidad. Se conocen bastante bien las bases anatómicas de la espermatogénesis y la duración relativa de sus diferentes etapas, tanto en los animales inferiores como en el hombre. Por el contrario, no se han estudiado con igual amplitud los procesos esenciales del metabolismo celular ni las acciones hormonales recíprocas previas a la maduración de los espermatozoides.

2.1 Procesos endocrinos

La espermatogénesis y la maduración funcional están bajo la influencia de las gonadotropinas hipofisarias. Está demostrado que para el desarrollo y mantenimiento de la función testicular del hombre son necesarias tanto la hormona foliculoestimulante como la luteinizante (llamada a veces hormona estimulante de las células intersticiales). Se había considerado que, contra lo que ocurre en la mujer, la actividad gonadotrópica masculina no era cíclica. Pero algunos estudios realizados en ratas machos señalan la existencia de un ritmo nictemeral regido probablemente por la epífisis. Las variaciones diurnas de la concentración de testosterona plasmática en el hombre confirman indirectamente la posibilidad de que exista un ciclo gonadotrópico nictemeral. No se sabe si esas variaciones influyen sobre el desarrollo y la actividad de los espermatozoides.

Los progestógenos, los andrógenos y los estrógenos esteroides y no esteroides pueden bloquear la secreción de gonadotropinas tanto en el hombre como en la mujer, pero ciertos indicios demuestran que los mecanismos de esta acción difieren según el sexo. Esos agentes pueden también inhibir la espermatogénesis; en el hombre, no obstante, los estrógenos y los progestógenos disminuyen la libido. Las glándulas sexuales accesorias masculinas están reguladas asimismo por esa relación entre gonadotropinas y hormonas gonadales.

Desde el punto de vista de la eficacia y de la reducción de efectos secundarios adversos, para inhibir la fecundidad en el hombre lo más conveniente sería actuar sobre el esperma maduro, antes de la eyaculación.

2.2 Modificaciones celulares y actividad funcional

La supresión de la espermatogénesis puede ponerse de manifiesto por medios histológicos. Pero en ciertos casos, la esterilidad no se acompaña de modificaciones histológicas e incluso los espermatozoides pueden conservar toda su movilidad. En estos casos se habla de esterilidad funcional.

Mediante agentes no esteroideos se han podido obtener esos dos tipos de acción, caracterizados ya por una insuficiencia celular, ya por una alteración funcional, pero sin modificación de la libido.

2.3 Organos reproductores accesorios

Aún no se conoce a fondo la función de los órganos reproductores accesorios en relación con la fecundidad masculina. Los espermatozoides separados del plasma seminal y lavados conservan su poder fecundante, pero la tasa de fecundación es muy superior en presencia de las secreciones de los órganos reproductores accesorios. Todavía no se conocen las causas de ello.

2.4 Métodos para regular la fecundidad

La mayoría de las investigaciones sobre la regulación de la fecundidad en el macho se han efectuado en animales de laboratorio, utilizando los métodos químicos e inmunológicos descritos en las secciones siguientes. Debido a su toxicidad conocida o potencial, ninguno de los agentes químicos considerados más adelante puede administrarse al hombre. De manera análoga, los procedimientos inmunológicos son peligrosos para el hombre y carecen de especificidad. En consecuencia, no se dispone actualmente de ningún método de acción general que permita regular la fecundidad en el hombre.

2.4.1 Métodos químicos

Agentes alcoholantes y compuestos afines

Los principales grupos de sustancias químicas que ejercen una acción selectiva sobre la espermatogénesis son : 1) los derivados de la base cíclica aziridina (etilenimina) y 2) los ésteres del ácido metanosulfónico.

1) *Aziridinas*. En general, los efectos de las distintas aziridinas presentan variaciones cuantitativas más que cualitativas. En dosis bajas provocan la esterilidad en la rata y el ratón actuando sobre la fase de los espermátides. En dosis más altas provocan una infecundidad de tipo bifásico, con un efecto antiespermatogónico que se acompaña de aspermia. Administrados por vía oral, esos productos presentan una actividad reducida o nula.¹ Otros compuestos² destruyen selectivamente el epitelio seminífero del

¹ Entre las sustancias que producen esos efectos figuran : 1) la tretamina [(denominación común internacional propuesta (DCI) para la 2,4,6-tris(1-azaridinil-s-triazina)]; 2) la thiotepa [DCI propuesta para el sulfuro de tris(1-azaridinil)fosfina]; 3) la 1,1'-carbonilbisaziridina ; 4) la 1,1'-sulfinilbisaziridina.

² Por ejemplo : la 1-aziridincarboxamida, el 1-aziridincarboxilato de etilo.

ratón. Al parecer, no se modifican los restantes elementos estructurales del aparato reproductor ni el comportamiento sexual.

2) *Esteres del ácido metanosulfónico*. La acción de los monoésteres de cadena lineal del ácido metanosulfónico (por ejemplo, el metilmetanosulfonato) se limita a las células espermiogénicas, mientras que los ésteres isopropílicos afectan a todas las células promeióticas (véase el cuadro adjunto). Esas sustancias, administradas por vía oral en dosis bajas, provocan y mantienen la esterilidad en la rata.

Los diésteres de fórmula general $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OSO}_2\text{CH}_3$, en la que $n = 1-4$ (compuestos 3 a 6 del cuadro) tienen una amplia gama de efectos contra la fecundidad en la rata, como se observa en el cuadro. Su acción es de tipo acumulativo y son eficaces por vía oral.

3) *Compuestos afines*. La triamida del ácido hexametilfosfórico, quimioesterilizante de los insectos, ejerce también una acción antiespermatogénica en la rata, el ratón y el conejo. Se necesitan dosis relativamente altas y la acción es acumulativa. Los efectos sobre la espermatogénesis y la aspermia consiguiente pueden prolongarse. El trimetilfosfato, ensayado en la rata, provoca un tipo de esterilidad funcional análogo al que produce el metilmetano-sulfonato.

Bis(dicloroacetil)diaminas

Las bis(dicloroacetil)diaminas estudiadas hasta ahora tienen efectos análogos en la rata, el ratón, el cobayo, el perro y el mono; sin embargo, la dosis eficaz por unidad de peso corporal varía considerablemente según la especie. Esas sustancias suprimen las espermatogonias, los espermatocitos y las espermátides, sin afectar la secreción de gonadotropinas. Se han ensayado en el hombre dos de esos compuestos, el WIN 13 099¹ y el WIN 18 446.² El tratamiento seguido provocó una disminución progresiva del número de espermatozoides hasta llegar a un nivel muy bajo en 8 a 10 semanas. La lentitud de su acción impide toda aplicación práctica. Por otra parte, esas sustancias provocan efectos secundarios análogos a los producidos por el disulfiram.

Compuestos aromáticos nitrados

El nitrofural³ y dos compuestos afines⁴ tienen una acción antiespermatogénica en la fase del espermatocono primario en la rata, sin reducir la actividad sexual. El nitrofural actúa también sobre las espermatogonias.

¹ *N,N'*-(*p*-fenilendimetileno)bis(2,2-dicloro-*N*-etilacetamida).

² *N,N'*-octametileno-bis(2,2-dicloro-*N*-etilacetamida).

³ DCI propuesta para la 5-nitro-2-furaldehidosemicarbazona.

⁴ Nidroxizona [DCI propuesta para la 5-nitro-2-furaldehido-2-(2-hidroxietil)semicarbazona] y nitrofurantoina [DCI propuesta para la 1-(5-nitrofurfurildenamino)hidantoina].

ESTERILIDAD DE LA RATA MACHO DESPUES DEL TRATAMIENTO CON AGENTES ALCOHILANTES*

	Producto	Dosis ^a	Tiempo transcurrido después del tratamiento (semanas)																	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10								
1	Tretamina	1																		
2	Isopropilmetanosulfonato	100																		
3	Metilendimetanosulfonato	15																		
4	Etilendimetanosulfonato	100																		
5	Propilendimetanosulfonato	50																		
6	Butilendimetanosulfonato	10																		

Fase celular afectada	Esperma en el epidídimo	Espermátides	Espermatoцитos	Espermato-gonias

* Las líneas negras gruesas muestran la duración aproximada de la esterilidad (por ejemplo, el efecto de la tretamina dura desde el final de la primera semana que sigue a la administración del producto hasta terminada la quinta semana).

^a En mg por kg de peso corporal, por vía intraperitoneal.

Se ha observado que los derivados del nitrotiazol y del nitropirrol ejercen una acción análoga. Un derivado del dinitropirrol¹ es el más activo de los productos aromáticos nitrados que se han estudiado; con 500 mg por kg de peso corporal cada 4 semanas se mantiene la esterilidad en la rata.

Procarbazina

La procarbazina² es un derivado de la hidrazina que inhibe la formación de tumores y disminuye la espermatogénesis. En la rata, las dosis altas provocan una esterilidad irreversible a partir de la segunda semana de tratamiento. Las dosis bajas van seguidas de una esterilidad temporal durante unas 11 semanas después del tratamiento, periodo superior a la duración de la espermatogénesis en la rata.

Antimetabolitos

Los estudios limitados de un cierto número de metabolitos (6-azaguanina, 6-azauridina, 6-azacitidina, 5-yododesoxiuridina y 6-tioguanina) han mostrado que éstos disminuyen la fecundidad, pero no producen esterilidad, en los animales de experimentación.

Oligoelementos

El zinc es el oligoelemento esencial que interviene en el mecanismo reproductor del macho. La deficiencia de zinc en los animales de experimentación provoca habitualmente la degeneración y la atrofia de los testículos, así como la hipoplasia de las glándulas coagulantes y de las vesículas seminales. Todas esas modificaciones, excepto la atrofia testicular, son reversibles con la administración de zinc.

Las gónadas de los animales con testículos no escrotales son insensibles a los metales administrados por vía parenteral, en contraste con las de los animales de escroto, que son sumamente sensibles.

Entre todos los elementos ensayados, el cadmio — inyectado en forma de sales — produce los efectos más intensos. En las distintas fases del desarrollo ontogénico, las gónadas del macho varían en su sensibilidad a la acción tóxica de las sales de cadmio. Se ha afirmado que la transformación de las espermatídes en espermatozoides se acompaña de la aparición de una enzima metálica específica que exige la presencia de zinc; así se explicaría la sensibilidad de los testículos al cadmio y la protección concedida por el zinc y el selenio.

Se han estudiado los efectos que sobre la reproducción ejercen diversos oligoelementos, algunos de los cuales producen modificaciones reversibles

¹ *N,N*-dietyl-2,5-dinitropirrol-1-acetamida.

² DCI propuesta para la *N*-isopropil- α -(2-metilhidrazino)-*p*-toluamida.

del tejido testicular. Las sales de cobre, inyectadas a la rata por vía subcutánea, detienen la espermatogénesis y provocan una degeneración casi total de los espermatozoides epididimarios y algo de necrosis en la cabeza del epidídimo. Su efecto más constante está en esas modificaciones del epidídimo, que son de naturaleza reversible, al contrario de lo que sucede con las derivadas de la administración de dosis equimolares de sales de cadmio. El cobre es un componente normal del plasma seminal y de los espermatozoides de diversas especies. Sin embargo, aun en pequeñas dosis, las sales de cobre ejercen un efecto tóxico notable sobre el esperma eyaculado; esa inhibición de la motilidad puede contrarrestarse con cisteína o glutatión. Se ha estudiado la toxicidad de los agentes queladores y de los metales para el esperma del carnero, el toro, el conejo y el hombre, y se ha observado que la quelación aumenta la toxicidad del cobre o del zinc.

Agentes de origen vegetal

Ciertas plantas o sus extractos crudos ejercen una acción antigonadotrópica en los roedores machos, pero no se sabe si realmente afectan la espermatogénesis. Se ha indicado que diversos productos de origen vegetal (la colchicina y sus derivados, la podofilotoxina y sus derivados, la reserpina, el psoraleno y la villalstonina) pueden interrumpir la espermatogénesis o disminuir la fecundidad en los animales. Muchas de esas observaciones no se han confirmado.

Se ha señalado que la 2,6-dimetilhidroquinona aislada del aceite de guisante (*Pisum sativum*) provoca una disminución de la fecundidad en el hombre por inhibición de la espermatogénesis y que ese efecto es reversible. En la rata se han observado resultados análogos, que todavía no se han confirmado. Convendría investigar los efectos de la planta entera sobre la espermatogénesis y la fecundidad de la rata, en lugar de estudiar solamente la acción del supuesto principio activo.

2.4.2 Métodos inmunológicos

En el animal, cuando se producen experimentalmente anticuerpos antiespermatógenos, se suprime la espermatogénesis y aparecen anticuerpos circulantes y fijos en las células. Los animales pueden sensibilizarse mediante la inyección de componentes testiculares, esperma entero o células del esperma, junto con coadyuvantes. El inmunosuero así obtenido puede inmovilizar y aglutinar los espermatozoides homólogos *in vitro*. Esa respuesta inmunitaria dura varios meses y puede ir seguida de la reaparición de una espermatogénesis normal. Parece que los anticuerpos fijos en las células participan más ampliamente en la respuesta inmunológica *in vivo* que los anticuerpos circulantes, pero faltan datos más precisos sobre la función de ambos tipos de anticuerpos. Experimentos recientes han demostrado que el hombre es sensible a la inmunización contra su propio tejido

testicular, cuando éste se administra asociado a un coadyuvante. Se destruyen las células germinales, sin alteración aparente de las células de Leydig y aparecen anticuerpos circulantes y fijos análogos a los encontrados en los animales sensibilizados. Hasta ahora no se han consignado pruebas de fecundidad después de una inmunización.

La utilidad de los métodos inmunológicos para regular la fecundidad en el hombre dependerá del aislamiento y la purificación de antígenos específicos químicamente definidos y del perfeccionamiento de los coadyuvantes.

3. LA FECUNDIDAD FEMENINA Y SU REGULACION

En la mujer parece ser mayor el número de etapas del proceso de reproducción que pueden regularse. Además de la supresión de la ovulación, es posible aplicar otros métodos de regulación de la fecundidad actuando durante las etapas siguientes: 1) el transporte del espermatozoides y el óvulo, 2) la fecundación, 3) la implantación y 4) el desarrollo embrionario antes o después de la implantación.

3.1 Ovulación

En las mujeres con menstruación normal, un cierto número de folículos alcanza una fase muy avanzada de desarrollo en cada ciclo. Sólo uno de esos folículos madura completamente y se transforma en folículo de Graaf; los restantes degeneran con rapidez por atresia. La cantidad de células germinales femeninas alcanza su cifra más alta (unos 6 millones de óvulos) hacia el sexto mes de la gestación; desde ese momento cesa toda actividad mitótica y no hay sino una pérdida continuada de óvulos; así, en el curso de la infancia desaparece por degeneración más del 90 % de los folículos. No se conocen bien los factores que rigen la atresia; ahora bien, con una atresia en gran escala de los óvulos por medios farmacológicos o inmunológicos, se obtendría un nuevo método de regular la fecundidad.

En algunas especies, entre ellas la humana, la hormona folículoestimulante regula la maduración de los folículos y la hormona luteinizante, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. Rigen la secreción de esas gonadotropinas factores hipotalámicos independientes: el factor de liberación de la hormona foliculoestimulante y los factores de liberación de la hormona luteinizante. La secreción de esos factores está regulada en parte por el sistema nervioso central y en parte por las hormonas gonadales circulantes. Las gonadotropinas hipofisarias mismas pueden además actuar por intermedio de los centros hipotalámicos y modificar así su propio ritmo de secreción. También es posible que el hipotálamo produzca sustancias inhibitoras que supriman la liberación de las gonadotropinas.

El aislamiento de esos principios activos puede dar origen a nuevos medios de regulación de la fecundidad.

No se conoce bien la regulación normal del sistema hipotálamo-hipofisario en el hombre. Los conceptos actuales se fundan casi exclusivamente en estudios efectuados con esteroides contraceptivos sintéticos. No se ha establecido todavía la acción reguladora del estrógeno ($17\text{-}\beta\text{-estradiol}$) y el progestógeno (progesterona) naturales.

Bajo la influencia de las gonadotropinas (especialmente de la hormona foliculoestimulante), el folículo en maduración secreta cantidades cada vez mayores de estrógenos. Después de la ovulación, roto el folículo se convierte en cuerpo lúteo, que produce tanto estrógenos como progestógenos. No se conoce bien la regulación hipofisaria de la función endocrina del cuerpo amarillo en la especie humana ni los factores (como la luteolisina) que provocan la regresión del cuerpo lúteo. Sin embargo, se estima que la producción de esteroides por el cuerpo amarillo es una de las fases del ciclo reproductor que podría someterse a regulación.

3.2 Capacitación, fecundación y recorrido tubárico

La capacitación es el conjunto de modificaciones fisiológicas que sufren los espermatozoides en el interior del aparato genital femenino y que les permiten atravesar la zona pelúcida del huevo. La duración de ese proceso varía de una especie a otra y se ignora si ese fenómeno se produce en la especie humana.

En los animales, la fecundación se define como la serie de fenómenos por los que dos células — el óvulo y el espermatozoide, cuyos núcleos han pasado previamente por una división meiótica — se unen para formar una célula única, el cigoto. Desde el punto de vista biológico, la fecundación es un proceso complejo que comienza en el momento en que el espermatozoide penetra en el citoplasma del óvulo y continúa con la formación, el desarrollo y la unión de los pronúcleos masculino y femenino hasta la fusión completa del material genético de origen materno y paterno.

Sin embargo, hay una gran cantidad de etapas preliminares esenciales de la fecundación, especialmente en los animales donde ésta es interna. Esas etapas comprenden la gametogénesis normal, la ovulación, la maduración de los huevos después de la ovulación, el apareamiento en el momento adecuado, la eyaculación, el transporte y la capacitación del esperma, y la unión del esperma y del óvulo en el momento y el lugar adecuados. Es evidente que la alteración de cualquiera de esas fases afectará la fecundación.

El desarrollo normal de los huevos fecundados, el transporte del óvulo desde la trompa hasta el útero en el momento apropiado y la maduración de los huevos son factores primordiales para la implantación y el desarrollo ulterior del embrión. Sin embargo, el hecho de que la implantación del óvulo pueda producirse en mujeres en las que se ha practicado un trasplante quirúrgico del ovario al útero después de una salpingectomía bi-

lateral, sugiere la necesidad de efectuar nuevas investigaciones para determinar la importancia de los factores tubáricos.

En ciertas especies, la fecundación se inhibe durante la pseudogestación, fenómeno que se atribuye a una perturbación del transporte del esperma. En experiencias recientes se ha observado que la administración de progesterona o de compuestos de efecto progestativo antes de la ovulación afecta el transporte y la capacitación del esperma, con lo que inhibe la fecundación hasta cierto punto. Se produce también un transporte acelerado del huevo, que contribuye igualmente a perturbar la fecundación.

Desde hace largo tiempo se estima que la reacción que se produce en el curso de la fecundación entre ciertos elementos del huevo y algunos componentes del esperma, como la fertilisina y la antifertilisina, es análoga a la reacción inmunológica antígeno-anticuerpo. Aún no se ha demostrado la existencia de ese mecanismo en los mamíferos.

3.3 Formación del blastocisto e implantación

Mediante técnicas de trasplante de huevos se ha puesto de manifiesto en muchas especies la importancia de la sincronización entre la fase de desarrollo de los huevos y la del endometrio uterino para la implantación y el crecimiento embrionarios, en la medida en que dependen de la secreción de progesterona por el cuerpo amarillo. En fecha reciente se ha observado en la coneja que un tratamiento previo con progesterona no sólo inhibe la fecundación y altera el transporte normal de óvulos desde la trompa al útero sino que también provoca una degeneración del huevo en el propio útero. En la ratona, la ovariectomía practicada a los dos o tres días del apareamiento no va siempre seguida de un defecto de implantación. La producción de estrógenos en la rata y el ratón, estudiada por métodos histológicos y midiendo el consumo de uridina, alcanza un máximo al tercer día, que se mantiene al mismo nivel en la rata y desciende en el ratón.

Conviene señalar que algunos estrógenos y antiestrógenos administrados en la coneja después del coito son capaces de inhibir la fecundación, aunque no se cree que los estrógenos sean necesarios para la implantación en esa especie.

En los roedores y en el hombre, no se ha podido todavía distinguir con certeza el poder estrogénico de los efectos contra la implantación. Los estrógenos administrados en dosis muy superiores al nivel fisiológico perturban la gestación en los roedores produciendo una degeneración de la parte materna de la placenta, pero no parecen afectar el huevo implantado en los primates subhumanos ni en la especie humana.

3.4 Desarrollo embrionario incipiente

Los agentes que influyen sobre las fases iniciales del desarrollo embrionario que siguen a la implantación, pueden afectar directamente al feto o actuar indirectamente en el punto de implantación o en la placenta.

3.5 Métodos químicos para regular la fecundidad

3.5.1 Agentes que actúan sobre la ovulación

Según los conocimientos actuales, parece que el estímulo nervioso que desencadena la ovulación procede de uno o más centros situados fuera del hipotálamo. Muy poco es lo que se sabe acerca de la localización de esos centros extrahipotalámicos o de las fibras nerviosas que transmiten el estímulo para la ovulación hasta los núcleos hipotalámicos. Los experimentos efectuados en la rata han mostrado que esas fibras penetran en el hipotálamo por su parte anterior. Algunas observaciones anatómicas y bioquímicas permiten suponer que los núcleos hipotalámicos reciben tanto fibras colinérgicas como adrenérgicas, que contribuyen a iniciar la síntesis de los factores que provocan la liberación de las gonadotropinas.

Los agentes no esteroides que inhiben la ovulación actuando sobre el sistema nervioso central operan suprimiendo el estímulo nervioso en su origen o impidiendo su transmisión al hipotálamo. Así, el mecanismo de acción de esas sustancias difiere del que se observa con los esteroides anti-ovulatorios, que reducen en el hipotálamo la síntesis y la secreción de los factores que provocan la liberación de las gonadotropinas.

Las sustancias examinadas en la presente sección no parecen ser útiles para la aplicación clínica a causa de sus efectos sobre el comportamiento.

1) *Depresores del sistema nervioso central.* A continuación aparece una lista de depresores del SNC, estudiados en el animal, que pudieran inhibir la ovulación:¹

<i>Medicamento</i>	<i>Especie</i>	<i>Medicamento</i>	<i>Especie</i>
éter dietílico	rata	ácido	
etanol	rata, conejo	dialilbarbitúrico	rata
morfina	hombre, rata, conejo	barbital	gallina
fenobarbital	rata	probarbital	gallina
pentobarbital	rata, conejo	difenilhidantoína	rata
amobarbital	rata	clorpromazina	hombre, rata
		meprobamato	rata

Esos compuestos inhiben la liberación de las gonadotropinas e impiden la ovulación tanto en los animales de ovulación espontánea como en los de ovulación « refleja » (es decir, en los que ovulan sólo después del coito y por otros estímulos sexuales). En las especies de ovulación espontánea, los depresores del SNC deben administrarse antes del llamado « periodo crítico », es decir, antes que el estímulo neurógeno de la ovulación haya llegado al hipotálamo. Algunos de esos productos bloquean la respuesta

¹ Para referencias sobre los trabajos originales, véase Gold, E. M. y Ganong, W. F. (1967), en: Ganong, W. F. y Martini, L. (ed.) *Neuroendocrinology*, vol. 2, pág. 377, Nueva York, Academic Press.

ovulatoria provocada en los animales inmaturos por la administración de gonadotropina extraída del suero de asna grávida ; también en ese caso se ha descrito la existencia de un periodo crítico, tras el cual resultan ineficaces los medicamentos. Unos cuantos datos recogidos en animales de experimentación muestran que la inhibición de la ovulación provocada por esas sustancias puede ser superada por estímulos sexuales. En la mujer sólo se han encontrado eficaces la morfina y la clorpromazina.

2) *Anticolinérgicos*. Los medicamentos anticolinérgicos enumerados más adelante ¹ son sumamente eficaces para bloquear la ovulación e impedir la liberación cíclica de las gonadotropinas en los animales de ovulación espontánea o « refleja » :

<i>Medicamento</i>	<i>Especie</i>
atropina	rata, conejo, gallina, vaca
metantelina	rata, conejo
yoduro de tridihexetilo	rata

Probablemente esos agentes impiden la transmisión de los estímulos por las vías colinérgicas que llegan al hipotálamo.

3) *Antiadrenérgicos*. Administrados antes del periodo crítico, los agentes antiadrenérgicos siguientes han inhibido la ovulación en las especies de ovulación espontánea o « refleja » : ¹

<i>Medicamento</i>	<i>Especie</i>
dibenamina ²	rata, conejo, gallina
fenoxibenzamina	rata
SKF-501 ³	rata, conejo, gallina

Todos los agentes antiadrenérgicos estudiados hasta ahora son del tipo « alfa ». Importa determinar si los medicamentos que pueden contrarrestar específicamente los efectos de los mediadores adrenérgicos sobre los receptores « beta » (por ejemplo, el propanolol y sus derivados) son también capaces de inhibir la liberación de las gonadotropinas.

4) *Agentes depletivos de las catecolaminas cerebrales e inhibidores de la síntesis de las catecolaminas*. Se ha observado que la reserpina y otros medicamentos que agotan las reservas cerebrales de monoaminas (norepinefrina y serotonina), son capaces de suprimir la secreción de hormonas foliculoestimulante y luteinizante y de bloquear la ovulación en los mamíferos, comprendida la mujer. En la rata se ha demostrado la intervención de la norepinefrina en la transmisión nerviosa mediante la admi-

¹ Véase nota al pie de la página 15.

² *N*-(2-cloroetil)dibencilamina.

³ Clorhidrato de *N*-(2 cloroetil)-*N*-etil-9-fluorenamina.

nistración de depletivos específicos (por ejemplo, la sirosingopina y la tetrabenazina) y de inhibidores específicos (como la α -metiltirosina) de la síntesis de las catecolaminas. Algunas observaciones permiten pensar que la serotonina hipotalámica podría desempeñar una función en otros roedores.

5) *Inhibidores de la monoaminooxidasa*. La pargilina, inhibidora de la monoaminooxidasa, bloquea la ovulación espontánea en la rata si se administra antes del periodo crítico. Los experimentos practicados con esa sustancia asociada a precursores de la monoamina han mostrado que la acción de la pargilina sobre la ovulación no se debe a un aumento de las reservas hipotalámicas de monoaminas.

6) *Antagonistas de la serotonina*. Los antagonistas de la serotonina (por ejemplo, la dietilamida del ácido lisérgico y la metisergida) provocan una disminución prolongada y significativa de la frecuencia de la ovulación provocada por el suero de asna grávida en la ratona y la rata, pero son menos eficaces en los animales de ovulación espontánea; esto hace suponer que en esas especies, la serotonina no desempeña una función fisiológica en la ovulación y que no todos los sistemas experimentales utilizados hasta ahora para estudiar los inhibidores de la ovulación son plenamente apropiados.

3.5.2 *Sustancias antigonadotrópicas*

Se ha señalado que el metalliburo¹ inhibe eficazmente la gonadotropina hipofisaria en distintas especies de roedores y de simios, así como en la mujer. En mujeres que han pasado la menopausia, en mujeres de menstruación normal y en hombres con cáncer prostático, se ha observado una disminución considerable en las concentraciones de gonadotropinas urinarias. En las mujeres de menstruación normal, la ovulación se ha inhibido. Sin embargo, se ha observado que ese producto provoca efectos secundarios y no es probable que sea sometido a ensayos clínicos.

Se ha indicado que diversas plantas o sus extractos crudos poseen propiedades antigonadotrópicas y pueden alterar el ciclo estral en los roedores. Las sustancias estrogénicas de origen vegetal (isoflavonas, isoflavenos, isoflavononas, esteroideos y estilbenos) y otros productos extraídos de las plantas (compuestos antimutagénicos, alcaloides, hormonas, antibióticos, aminoácidos y otros compuestos) pueden ejercer uno u otro de esos efectos sobre los procesos reproductores de las roedoras. En la actualidad, no hay perspectivas de que ninguna de esas sustancias llegue a tener aplicación clínica como contraceptivo.

¹ Denominación común internacional propuesta para la 1-metil-6-(1-metilalil)-2,5-ditiobiurea.

3.5.3 Agentes que impiden la fecundación

1) *Inhibidores de la hialuronidasa.* Se ha estimado que la presencia de la enzima hialuronidasa en los espermatozoides es indispensable para que atraviesen el disco prolífero, la corona radiante y la zona pelúcida del óvulo. El tratamiento del espermatozoide de conejo con ácido hialurónico nitrado (inhibidor de la hialuronidasa) o la introducción de ese ácido en la vagina antes del apareamiento, inhibe la fecundación *in vivo*. Se ha consignado que la hesperidina fosforilada, otro inhibidor de la hialuronidasa, es también capaz de inhibir la fecundación en la rata, el ratón y el ser humano. Sin embargo, al introducir esa misma sustancia en las trompas de la coneja, incorporarla al espermatozoide de conejo destinado a la inseminación, inyectarla por vía intraperitoneal a la rata o mezclarla a los alimentos de ésta, no ha producido efecto alguno sobre la fecundación ni la fecundidad. Entre otros inhibidores de la hialuronidasa ensayados figuran el ácido trigentísico y un polímero del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, que inhibe la fecundación si se mezcla al semen del conejo antes de la inseminación. Se ha observado también que la administración de aurinotricarboxilato de amonio a la rata macho impide que el espermatozoide atraviese el moco cervical o las membranas del huevo. Sin embargo, no se ha podido reproducir ese segundo efecto en el ratón. Se ha señalado también que el fosfato de polifloretina ejerce una acción contraria a la fecundación en la rata, pero se ignora si inhibe la penetración del espermatozoide o actúa en otras fases del proceso de reproducción.

2) *Oligoelementos.* El cadmio se opone al efecto trófico del estrógeno sobre el útero de la rata ovariectomizada. La aplicación tópica de cadmio en uno de los cuernos del útero de la rata evita la implantación en los dos cuernos durante un mes, sin afectar la ovulación.

En los animales de experimentación, la deficiencia de cobre va asociada a un alto número de trastornos y a perturbaciones de la reproducción (muerte del feto, anomalías del ciclo estral, etc.). En la coneja, la inyección intravenosa de sales de cobre en dosis tóxicas o casi tóxicas provoca una liberación de hormona luteinizante y, en consecuencia, la ovulación. En la rata, el depósito de cobre por electrólisis en la región preóptica del hipotálamo provoca la ovulación. Los mecanismos fisiológicos que determinan la ovulación son activados por el cobre y otros iones metálicos que actúan por intermedio del sistema hipotálamico-hipofisario.

Efectos sobre el endometrio: los alambres de cobre o zinc colocados en la parte inferior de un cuerno uterino de la coneja provocan una disminución en el número de implantaciones en ese cuerno, pero no producen alteraciones significativas en el otro cuerno. La plata, el estaño y el magnesio carecen de ese efecto. Algunos de los citados metales modifican la proporción entre el tejido glandular y el estroma del endometrio; así, el cobre

INDICES ACUMULATIVOS NETOS DE INCIDENCIAS E INTERRUPCIONES DEFINITIVAS EN NUEVE MESES DE EMPLEO DE DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS SELECCIONADOS*

Incidentes e interrupciones definitivas	Indices por 100 utilizadoras del :		
	Dispositivo en T	Dispositivo en T con cobre	Bucle « D » de Lippes
Incidencias			
Embarazos	12,8	2,54	2,0
Expulsiones			
Primera	5,2	5,20	8,8
Ulteriores	0,27	0,48	2,4
Extracciones			
Indicaciones médicas	1,9	3,08	12,8
Embarazos planeados	1,2	0,96	0,6
Otros motivos (personales)	0,95	1,68	1,7
Interrupciones definitivas			
Embarazos	12,8	2,50	1,9
Expulsiones			
Primera	2,3	1,26	2,6
Ulteriores	0,27	0,48	1,4
Extracciones			
Indicaciones médicas	1,92	2,18	10,8
Embarazos planeados	1,63	1,76	0,4
Otros motivos (personales)	0,95	1,68	1,5
Total de interrupciones definitivas	19,87	9,86	18,6
Indice de perseverancia en el empleo	80,13	90,14	81,4
Total de meses-mujer de uso	5 989	2 558	55 698

* Zipper, J., Tatum, H. J., Pastene, L. y Medel, M. (datos inéditos).

y el zinc causan una proliferación del estroma mucoso, mientras que la plata desencadena una proliferación glandular.

Se han estudiado los efectos del cobre metálico en mujeres de fecundidad comprobada. Un grupo de mujeres utilizó un nuevo tipo de dispositivo intrauterino de material plástico al que se había unido un alambre de cobre de una superficie de 60 mm²; sirvió de testigo un segundo grupo de mujeres que utilizaron el mismo dispositivo sin el alambre de cobre. En el cuadro adjunto se indica la acción contraceptiva observada a los nueve meses de la experiencia. El aspecto histológico del endometrio era normal, pero no se ha precisado el punto de acción específica del cobre (esperma, secreción endocervical, endometrio, trompas o blastocistos).

3) *Temperatura*. Las temperaturas que se apartan de las normales pueden dificultar la fecundación, pero no es probable que esa observación alcance aplicación práctica en la regulación de la fecundidad de la mujer.

3.5.4 *Agentes que impiden la implantación*

1) *Alcaloides del cornezuelo de centeno*. Se ha investigado ampliamente en la rata la acción inhibitoria de los alcaloides del cornezuelo de centeno sobre la implantación; estas sustancias, en especial la ergocornina, obstaculizan la función luteínica e impiden así la formación de la membrana caduca. La ergocornina es eficaz en el ratón pero inactiva en el conejo y el cobayo. Algunos estudios limitados efectuados en la mujer han permitido afirmar que la administración después del coito evita la gestación. Sin embargo, el producto es tóxico y existen pocas posibilidades de que sea utilizado en la clínica como contraceptivo.

2) *Inhibidores de la monoaminooxidasa*. Se ha observado que un gran número de derivados de la hidracina, inhibidores todos ellos de la monoaminooxidasa, si se administran después del coito interrumpen la gestación en la rata, el ratón y el conejo. Se estima que esas sustancias actúan por disminución de la sensibilidad uterina a la progesterona más que por inhibición de la monoaminooxidasa.

3) *2,6-dimetilhidroquinona*. En el único estudio efectuado sobre esa sustancia se observó una disminución de la fecundidad en la mujer con una administración por vía oral en dosis de 300-500 mg en los días 16° y 21° del ciclo menstrual, pero no se han confirmado esas observaciones.

4) *Estrógenos y compuestos afines*. En los animales de laboratorio y en la mayoría de los animales domésticos, los estrógenos inhiben el desarrollo del blastocisto e impiden la implantación o interrumpen la gestación en casi todas sus fases. Probablemente un centro de sensibilidad a los estrógenos localizado en el hipotálamo influye sobre la síntesis y la liberación de las gonadotropinas. Aunque dosis relativamente bajas de estrógenos cíclicos pueden provocar la liberación de la hormona luteinizante, la administración prolongada de dosis altas inhibe la ovulación e impide el desarrollo del folículo. Administrados a las hembras poco después del apareamiento, los estrógenos alteran el transporte tubárico y provocan una retención o el paso acelerado del óvulo por las trompas de Falopio. Cuando se administran más tarde, los estrógenos impiden la implantación del huevo, incluso aunque haya llegado al útero en el periodo normal. En etapas más avanzadas de la gestación, las dosis altas provocan la reabsorción del embrión establecido y el aborto del feto. Sin embargo, un volumen considerable de observaciones indica que, además del efecto preparatorio de los estrógenos en el útero (para la acción de la progesterona), por lo

menos en algunas especies de roedores se necesitan más estrógenos para que el útero alcance su sensibilidad plena y sea así factible una implantación normal.

Hay cada vez más pruebas de que los productos antiestrogénicos son capaces de evitar el transporte tubárico normal y la implantación en los roedores. Se ha llegado a suponer que la acción contra la fecundidad que ejercen ciertos compuestos sintéticos ampliamente estudiados depende de sus propiedades antiestrogénicas. Parece indudable que el dimetilestilbestrol, muy probablemente el clorhidrato de nafoxidina¹ y quizás el MER-25² actúan por sus propiedades estrogénicas. También parece probable que la mayoría de las sustancias antiestrogénicas hasta ahora descritas tengan efectos contra la fecundidad porque son al propio tiempo estrógenos débiles o proestrógenos. Sin embargo, ciertas sustancias como el U-11555A³ y el MRL-37⁴ no parecen ser suficientemente estrogénicas para explicar por ese hecho sus propiedades contra la fecundidad (aunque el MRL-37 guarda un estrecho parecido con el MER-25). Otros compuestos como el *meso*-DMA⁵ y el *eritro*-MEA,⁶ aunque son estrógenos bastante activos, presentan propiedades contra la fecundidad mucho más notables de lo que parece corresponder a su efecto estrogénico. La existencia de una actividad antiestrogénica o de una actividad diferente de una u otra manera de la estrogénica típica podría explicar la acción de cada compuesto estudiado hasta la fecha. Teniendo en cuenta que algunos de ellos, por ejemplo, el dimetilestilbestrol y el DMA, no actúan como antiestrógenos si se administran por vía intravaginal, sus efectos contra la fecundidad cuando se inyectan por vía subcutánea sólo pueden atribuirse con ciertas reservas a la antiestrogenicidad. Sin embargo, es posible que la acción inhibidora de la fecundidad que ejercen los tipos de productos examinados se deba a una actividad estrogénica que no es posible identificar con las pruebas clásicas. Por ejemplo, el dimetilestilbestrol y ciertos compuestos afines muestran alta actividad en las pruebas de incorporación de la uridina tritiada al ARN uterino de la ratona, respuesta típica de los estrógenos.

Se había pensado que ciertas sustancias empleadas en la regulación de la fecundidad, especialmente el MER-25, ejercían una acción cigotóxica, pero en recientes estudios se ha observado que no es ése el caso cuando se emplean en dosis eficaces en diversos roedores, entre ellos el conejo. En efecto, la transferencia de óvulos de donantes tratados o testigos

¹ DCI propuesta para la 1-{2-[*p*-(3,4-dihidro-6-metoxi-2-fenil-1-naftil)fenoxi]etil}piperidina.

² 1-{*p*-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}-2-(*p*-metoxifenil)-1-feniletanol.

³ 2-[*p*-(6-metoxi-2-fenilinden-3-il)fenoxi]triethylamina.

⁴ 2-[*p*-(*p*-metoxi- α -fenilfenil)fenoxi]triethylamina.

⁵ (\pm)-4,4'-(1,2-dimetiletileno)difenol.

⁶ *eritro*-4,4'-(1-etil-2-metiletileno)difenol.

a receptores tratados o testigos ha mostrado que el MER-25, el dimetilestilbestrol, el clorhidrato de nafoxidina, el U-11555A, el ORF 3858¹ y el MRL-37 actúan sobre el útero y no sobre el cigoto. Se han observado resultados análogos con la administración de estradiol y etinilestradiol en los tres primeros días que siguen al apareamiento, lo cual indica que esos estrógenos, igual que otros, pueden obstaculizar la nidación alterando el transporte tubárico, pero que también se afecta el útero y no es capaz de recibir el cigoto en el momento normal de la implantación.

En estudios efectuados recientemente se ha observado que los estrógenos administrados en dosis altas después del coito a la mona rhesus o a la mujer impiden la implantación del óvulo. En contraste con lo que sucede en especies inferiores, los estrógenos manifiestamente no ejercen efecto alguno cuando se ha implantado el óvulo. Como el periodo necesario para la implantación es de unos seis días, en general se administraron estrógenos a la mujer durante cuatro a seis días, en parte, según el tiempo transcurrido entre el coito y el momento en que se presentó la mujer. Se han obtenido éxitos clínicos limitados con la administración diaria de 50 mg de estilbestrol, pero las dosis diarias de 3 a 10 mg resultaron totalmente ineficaces. Conforme a algunos estudios de laboratorio, la administración del producto durante un periodo más breve parece requerir el empleo de dosis más altas. Uno de los inconvenientes de ese método es la dificultad para determinar el momento de la ovulación. Es evidente que no se pueden administrar dosis altas de estrógenos durante todo el ciclo sin suprimir la ovulación y provocar muchos más efectos secundarios que los registrados con los agentes anovulatorios actualmente empleados.

Entre los fenómenos observados con más frecuencia después de la administración de estrógenos en ese periodo figuran el descenso de la temperatura basal hasta el nivel preovulatorio y el « retraso » del endometrio, que se manifiesta por la persistencia de vacuolas basales hasta el momento de la menstruación. Se observa también edema del estroma. El principal efecto secundario registrado es la aparición de náuseas.

Además de un gran número de derivados de los esteroides, que en general presentan una amplia gama de propiedades biológicas inconvenientes, se han estudiado detenidamente dos tipos principales de compuestos: *a*) derivados del estilbano y del dibencilo que guardan estrecha relación con el dietilestilbestrol y el hexestrol, estrógenos sintéticos muy activos, y *b*) éteres básicos de algunos derivados fenólicos del triariletileno, el triariletano o el triariletanol, así como sus análogos de núcleos condensados. Todos los derivados del estilbestrol que figuran entre los compuestos de tipo *a*) parecen deber su actividad a propiedades estrogénicas. Los derivados del dibencilo varían en cuanto a su actividad estrogénica y sus efectos contra la fecundidad, por lo que son más interesantes (véase *eritro*-MEA).

¹ Acido 5-etil-6-metil-4-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxílico.

Los compuestos del tipo *b*), con variados efectos estrogénicos, antiestrogénicos y contrarios a la fecundidad, comprenden algunos 2,3-diarilindenos, como el U-11555A, y varios 1,2-diaril-3,4-dihidronaftalenos, entre los cuales la nafoxidina presenta la mayor actividad. El U-11555A, derivado del indeno, tiene la desventaja de su inestabilidad química y de que provoca fotosensibilidad en algunas especies.

Algunos análogos heterocíclicos del U-11555A, la nafoxidina y compuestos similares, ejercen una acción débil contra la fecundidad. En una serie de 18 derivados del 2,3-difenilindol se encontraron algunos eficaces; el 5-fluor-3-fenil-2- $\{p[2-(1\text{-pirrolidinil})\text{etoxi}]\text{fenil}\}$ indol y el 3-fenil-2- $\{p[2-(1\text{-pirrolidinil})\text{etoxi}]\text{fenil}\}$ indol impiden la implantación en la rata cuando se administran en dosis diarias de 10 mg por kg de peso corporal en los cinco primeros días después del coito. Se han descrito muchos compuestos afines.

Con arreglo a los resultados obtenidos en la rata, parece prometedor el U-10293,¹ derivado de la diazocina. Es un producto estrogénico y antigonadotrópico, desprovisto de toxicidad y de teratogenicidad.

Por otra parte, el U-11634,² impide la implantación en la rata si se administra por vía oral o subcutánea a razón de 2,5 mg por kg de peso corporal durante siete días a partir del proestro. Es igualmente eficaz una sola dosis por vía oral de 10 mg por animal entre el tercer día y el sexto después del coito. Ese compuesto carece de propiedades hormonales y no es teratogénico; sin embargo, por su toxicidad es poco probable que se pueda utilizar como contraceptivo.

El derivado dibencílico ORF 3858 es una sustancia prometedora que, administrada después del coito, ejerce una intensa acción contra la fecundidad en el conejo y el mono rhesus. El ciclofenil³ y el F6103⁴ son derivados difeniletilénicos asimétricos dotados de actividad estrogénica; se cree que se oponen a la acción de la progesterona. No se ha demostrado en la mujer la eficacia del F6103 como agente contraceptivo después del coito.

Al contrario de lo que sucede con el DMS y el *eritro*-EMA, la mayoría de los derivados del triarilalcano y del triarilalqueno antes señalados ofrecen la ventaja de ser activos por vía oral. Sin embargo, la perspectiva de encontrar entre ellos un medicamento ideal no estrogénico y de intensa actividad contra la fecundidad está quizás limitada por su cancerogenicidad potencial. Además, la teratogenicidad del triparanol (análogo muy cercano del MER-25) en la rata pone de relieve la necesidad de proceder a una evaluación crítica de los compuestos de este tipo.

¹ 2,8-dicloro-6,12-difenildibenzo(*b,f*)(1,5)diazocina.

² 5- $\{[\alpha,\alpha,\alpha\text{-trifluor-}m\text{-tolil}]\text{oxi}\}\text{metil}\}$ -2-oxazolidintiona.

³ DCI propuesta para el éster diacético del 4,4'-(ciclohexilidenmetileno)difenol.

⁴ Diacetato del $\alpha(p\text{-hidroxifenil})\text{-}\alpha\text{-}(2\text{-metilciclohexilideno})\text{-}p\text{-cresol}$.

Se ha observado escasa o nula actividad estrogénica o contraria a la fecundidad en diversos derivados clorados del estilbeno y en derivados del dibencilo distintos a los antes descritos, así como en derivados de la angolensina,¹ la desoxibenzoína, el indano, el fenantreno, el benceno, el ciclohexano y el hidrodibencilo. En cambio, en exámenes intravaginales se ha observado una actividad antiestrogénica, notable en ciertos casos. Ciertos derivados del criseno han presentado una acción inhibitoria de la fecundidad, que seguramente está relacionada con su actividad estrogénica.

Algunos estudios preliminares indican que el dietilestilbestrol puede inhibir la fecundidad en la mona rhesus y la mujer. El ORF-3858 y el compuesto 66/179² han sido estudiados solamente en la mona rhesus, y deben ser objeto de nuevas investigaciones. Por otra parte, al parecer conviene estudiar más ampliamente la capacidad que tengan el U-10293, el *eritro*-MEA, el CN-55945-27,³ y el ICI-46474⁴ para impedir la implantación cuando se administran después del coito.

3.5.5 Agentes que dificultan el desarrollo inicial del embrión

El estudio de las sustancias que obstaculizan el desarrollo inicial del embrión no ha llevado todavía al descubrimiento de un compuesto que pueda emplearse para regular la fecundidad, pero ha permitido elaborar técnicas para evaluar ciertas propiedades de los medicamentos relacionadas con la teratogenocidad.

Los agentes empleados en esos estudios pueden clasificarse propiamente en: 1) metabolitos, 2) análogos metabolitos (antimetabolitos), 3) inhibidores de enzimas, 4) compuestos antimitóticos, 5) sustancias citostáticas, 6) vitaminas y análogos vitamínicos, 7) hormonas y compuestos sintéticos dotados de actividad hormonal, y 8) rayos X y otras radiaciones. Al evaluar la acción de esos agentes han de tenerse en cuenta las consideraciones siguientes.

Los embriones de idéntica edad intrauterina difieren en su grado de desarrollo; esas variaciones se observan, en partos múltiples, tanto entre animales de distintas camadas como en animales de una misma camada. Esa variabilidad en el desarrollo es también un fenómeno bien conocido en los embarazos humanos múltiples.

En los animales muy fecundos, así como en las primeras fases de desarrollo del embrión humano, se observa una incidencia relativamente alta de embriones abortivos (el 10 % aproximadamente). En la especie humana se han observado anomalías cromosómicas fundamentales en ciertos abortos y en la mola hidatiforme.

¹ 2',4'-dihidroxi-2-(*p*-metoxifenil)propiofenona.

² 1-{2-[*p*-[2-fenilnafto(2,1-*b*)furanil-3]fenoxi]etil}pirrolidina.

³ Citrato de 1-{2-[*p*-[α -(*p*-metoxifenil)- β -nitrostiril]fenoxi]etil}pirrolidina.

⁴ (*Z*)-2-[*p*-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-*N,N*-dimetiletetilamina.

Algunos datos experimentales permiten pensar que ciertos abortos pueden ser consecuencia del envejecimiento de los gametos ; en especial, el envejecimiento postovulatorio de los huevos parece ser la causa de anomalías tales como la polispermia, la activación y la fragmentación espontáneas y la infecundidad.

Las sustancias administradas a la madre (sobre todo por vía parenteral, pero también por vía oral) pueden llegar con gran rapidez a los embriones libres no implantados. En ciertos casos, la penetración de esas sustancias en el embrión se produce probablemente a los pocos minutos de la administración a la madre. La amplitud de las lesiones ocasionadas dependerá en cada caso de los genotipos materno y embrionario ; en consecuencia, resulta extremadamente difícil prever con precisión la vulnerabilidad del embrión frente a una determinada exposición a esos productos.

Algunos compuestos, en especial los de naturaleza hormonal, presentan tendencia a provocar en el embrión daños más secundarios que primarios, es decir, alteran profundamente el medio uterino tanto en el endometrio como en el miometrio.

Entre la madre y el embrión existe la barrera placentaria (probablemente distinta de la llamada barrera inmunológica), que regula la cantidad de metabolitos y de sustancias extrañas que llegan al embrión. En general, incluso aunque penetren en el espacio blastocélico, la concentración de esas sustancias en el embrión es muy inferior a la que alcanzan en la sangre materna. Experimentos efectuados en animales parecen mostrar que, por un mecanismo todavía desconocido, pequeñas cantidades de estrógenos pueden inhibir la capacidad reguladora de esa barrera.

Las zonas morfológicamente distintas del embrión reaccionan de muy diferente manera ante un agente determinado. Por regla general, el embrión propiamente dicho (llamado también disco embrionario o masa celular interna) es mucho más sensible que los elementos extraembrionarios (que comprenden el trofoblasto, las protuberancias trofoblásticas y el endodermo).

3.5.6 *Agentes que dificultan el desarrollo embrionario después de la implantación*

Si bien los estrógenos y quizá otros compuestos pueden, en los roedores, desorganizar un punto de implantación establecido, no se ha observado ese efecto en los primates. En cambio, algunos agentes citotóxicos, dotados de actividad antitrofoblástica o anticigótica, pueden destruir el embrión en desarrollo. A las dosis anticigóticas eficaces, la mayoría de esos compuestos son altamente tóxicos para la madre. Diversas razones inducen a pensar que todas esas sustancias son teratógenas reales o potenciales si se administran a dosis subeficaces o en momentos decisivos del desarrollo embrionario, que varían según los distintos medicamentos. Aunque ha ocurrido

que mujeres sometidas a tratamientos con agentes citotóxicos durante el embarazo han dado nacimiento a niños normales, quizá sea más seguro practicar el aborto terapéutico en tales casos, especialmente si el medicamento se ha administrado en el primer trimestre.

1) *Antimetabolitos*. Respecto al empleo de antimetabolitos para interrumpir la gestación en la mujer, la experiencia más amplia se ha obtenido con la aminopterina. En un estudio en el que se administró ese medicamento a 52 embarazadas en el primer trimestre, 18 no llegaron a abortar y se observaron por lo menos 10 malformaciones fetales. Del mismo modo se han registrado malformaciones tras la administración de mercaptopurina y de busulfán. La 6-azauridina ha sido objeto de un estudio clínico, no obstante haberse observado una acción teratógena de esa sustancia en especies inferiores.

2) *Agentes alcoholantes*. Se ha interrumpido el embarazo tras la administración, en el primer trimestre, de mostaza nitrogenada, tretamina, clorambucilo, ciclofosfamida y busulfán. En esos estudios se han observado también malformaciones fetales.

3) *Agentes antimitóticos y citotóxicos diversos*. Se ha administrado colchicina, desacetilmetilcolchicina, uretano y vinblastina a un corto número de mujeres embarazadas, sin que se produjeran efectos apreciables en los fetos, aunque algunos de esos agentes son eficaces abortivos (o teratógenos) en las especies inferiores.

Utilizados en la quimioterapia del cáncer, los agentes citotóxicos parecen ser menos peligrosos para el feto, en lo que se refiere a la teratogenicidad, si se administran en el segundo y el tercer trimestres del embarazo. La toxicidad, la teratogenicidad potencial y la ineficacia relativa de los agentes actualmente disponibles son características que los hacen inapropiados para regular la fecundidad.

4) *Soluciones intraamnióticas*. La instilación intraamniótica de soluciones hipertónicas glucosadas y salinas puede utilizarse para interrumpir el embarazo en el segundo trimestre. Se han observado ciertos éxitos con la administración intrauterina de inhibidores de la monoaminooxidasa, como el clorhidrato de pargilina. En los animales, la desacetilmetilcolchicina es mucho más eficaz si se administra por vía intraamniótica. La investigación de compuestos embriotóxicos de tamaño molecular suficiente para evitar su paso a través de la placenta puede resultar fructífera.

3.6 Métodos inmunológicos para regular la fecundidad

En la práctica no es factible todavía el empleo de métodos inmunológicos para regular la fecundidad en la mujer. No obstante, acaso sea útil ese proceder a base de antígenos específicos de especie, siempre que pueda mejorarse la especificidad de los antígenos espermáticos de modo que

los anticuerpos formados no reaccionen con ninguno de los determinantes antigénicos presentes en otros tejidos. Igualmente habrá que elaborar técnicas de inmunización que permitan mantener en las vías genitales femeninas una alta concentración de anticuerpos antiespermáticos.

Tras la inmunización con células espermáticas, semen o tejido testicular, acompañados de coadyuvantes, se ha puesto de manifiesto en animales de experimentación la presencia de anticuerpos circulantes contra los espermatozoides. Sin embargo, ese fenómeno no va siempre seguido de una esterilidad temporal. Además, la administración del suero antiesperma no afecta la capacidad reproductora de los animales.

Se ha observado que los métodos de inmunización activa elevan el título de anticuerpos en la sangre circulante, pero no en las secreciones vaginales y uterinas. Por el contrario, la sensibilización intravaginal con esperma provoca la formación de anticuerpos que se pueden descubrir en la secreción vaginal pero no en la sangre circulante. Falta por determinar si esos anticuerpos « locales » son capaces de inmovilizar los espermatozoides en la vagina o en el útero.

Los datos obtenidos hasta ahora en los estudios clínicos son todavía menos concluyentes. Se ha señalado la presencia de anticuerpos capaces de aglutinar el esperma en el suero de algunas mujeres de esterilidad inexplicada. Pero esos anticuerpos se han observado también, aunque con menos frecuencia, en el suero de mujeres fecundas. Es de suponer que esos anticuerpos intervengan en la esterilidad, pues su título disminuye después de un periodo de continencia o de empleo de un preservativo, disminución que va acompañada de una desaparición de la infecundidad en algunos casos.

La presencia de espermatozoides inmovilizados tras la instilación intravaginal de antígeno seminal permite suponer que uno de los medios para regular la fecundidad en la especie humana consiste en provocar la formación de anticuerpos « locales ».

De experimentos en animales se deduce que la inmunización con preparaciones de gonadotropinas obtenidas de otras especies puede provocar disminución de la fecundidad. En estudios clínicos, la administración de gonadotropina de suero de asna grávida (pero no de gonadotropinas humanas hipofisarias o urinarias) provocó la formación de antigonadotropinas.

Se ha señalado también en animales la formación de anticuerpos contra preparaciones placentarias. La inyección de esos sueros antiplacentarios a ratas grávidas ha ido seguida de una elevada frecuencia de abortos. Sin embargo, como los determinantes antigénicos de las preparaciones placentarias y renales son un tanto semejantes, ese tratamiento provoca afecciones nefróticas.

4. APLICACION AL HOMBRE DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA EXPERIMENTACION ANIMAL

4.1 Pequeños animales de laboratorio

Las recomendaciones generales formuladas en los informes de tres Grupos Científicos de la OMS¹ sobre la evaluación preclínica y clínica de los medicamentos se aplican también al ensayo de los inhibidores de la fecundidad. Hacer extensivas al hombre las observaciones efectuadas en pequeños animales de laboratorio resulta especialmente difícil en la investigación sobre los agentes inhibidores de la fecundidad a causa de las amplias diferencias existentes entre los procesos reproductores de las distintas especies. Por comodidad, muchos ensayos biológicos sobre los medicamentos que inhiben la fecundidad se efectúan en la rata, el conejo, el ratón y el hamster, pero no se ha tratado de comparar sistemáticamente los resultados de los ensayos en el animal con los obtenidos en los estudios efectuados en el hombre y, en estos últimos, no se han aplicado los principios farmacológicos que permiten determinar la relación dosis-respuesta característica de esos medicamentos. Los datos actualmente disponibles se refieren casi por entero a las hormonas esteroides. La investigación de nuevos tipos de medicamentos inhibidores de la fecundidad exige el perfeccionamiento de las formas de proceder actuales.

4.2 Primates infrahumanos

En fecha reciente se ha concedido una mayor importancia al ensayo de los medicamentos inhibidores de la fecundidad en los primates infrahumanos. Distintas especies parecen resultar adecuadas para el estudio de los agentes postovulatorios utilizados antes o durante la implantación o para interrumpir la gestación, pero se desconoce la magnitud de la analogía existente entre esas especies y la mujer. Además, cuando se emplean sustancias diferentes de las hormonas naturales, las respuestas de las distintas especies de primates pueden presentar variaciones tan significativas como las observadas a veces entre la rata y el ratón. El mono rhesus es el primate que se utiliza más corrientemente. Conviene señalar que si bien ese simio presenta considerables analogías con el hombre, difiere en cuanto a cronología y mecanismo de la implantación; producción placentaria de la gonadotropina coriónica, y producción fetal, materna y placentaria de los estrógenos, así como metabolismo de estas hormonas.

En los estudios efectuados en primates infrahumanos ha de concederse importancia especial a la fisiología fundamental de su reproducción y a los

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 341; 1967, N° 364; 1968, N° 403.

mecanismos de acción de los medicamentos, más que a la selección de los agentes empleados. Sin embargo, para evaluar contraceptivos que ofrecen interés, administrados después del coito o la ovulación, o agentes que interrumpen el embarazo en etapas posteriores, los estudios en primates infrahumanos pueden constituir una fase intermediaria útil para los casos en que los ensayos en la especie humana suponen riesgos indebidos para la madre o el feto. Esa observación tal vez sea también aplicable a los productos que inhiben la fecundidad en el varón.

5. PRINCIPIOS APLICABLES A LOS ESTUDIOS EN EL HOMBRE

5.1 Estudios farmacológicos

Al evaluar un método contraceptivo en el hombre la consideración más importante debe ser la seguridad de quien lo emplee y la salud del niño que puede nacer si fracasa la contracepción. La necesidad de una vigilancia clínica y de laboratorio de los sujetos aumenta cuando se sabe poco sobre la acción de un método o un agente dado en la especie humana. Así ningún grupo de sujetos ha de ser tan amplio que impida cumplir esa condición. Por otra parte, los estudios iniciales de métodos que no han sido ensayados en el hombre y que pueden influir en el desarrollo fetal no deben tenerse en cuenta sino en caso de que pueda interrumpirse el embarazo resultante de un fallo de la contracepción. En general, los métodos basados en la administración general de medicamentos exigen mayor atención que aquellos en los que la acción del producto puede ser considerada puramente local o mecánica.

5.2 Ensayos clínicos

5.2.1 *Métodos locales*

Es cada vez más probable que se puedan llegar a colocar en la cavidad uterina agentes contra la fecundidad para ejercer una acción local, quizás en formas especialmente ideadas para facilitar una liberación continua y prolongada. Antes de emprender el ensayo clínico de esos agentes ha de disponerse de datos sobre las cantidades liberadas, sus efectos sobre los órganos reproductores de los animales, los efectos generales que pudieran ofrecer algún peligro, la reacción del peritoneo a la sustancia (para prever los problemas que plantearía una eventual perforación del útero) y la posible acción teratógena.

Los dos objetivos que se han de alcanzar en un estudio clínico inicial de los agentes de acción local han de ser : 1) evaluar la eficacia contraceptiva,

la reversibilidad del efecto y las alteraciones menstruales u otros efectos secundarios relacionados directamente con el método, y 2) determinar los efectos generales sobre el organismo. La cantidad de usuarias debe aumentar en forma gradual y prudente. La observación de doscientas personas durante un año permite obtener indicios satisfactorios sobre la eficacia del método y la incidencia general de los efectos secundarios. Sin embargo, los efectos generales pueden descubrirse en grupos mucho más pequeños.

En la etapa siguiente de la evaluación se determinará la aceptabilidad del método (inclusive su eficacia en las condiciones de la práctica y la frecuencia de los efectos secundarios) en grupos hasta de mil personas. En esa fase han de adoptarse también disposiciones para compilar datos de tipo prospectivo acerca de los eventuales efectos cancerógenos o de otra índole sobre los tejidos o las células del endometrio y el cuello del útero, o bien acerca de otras anomalías del aparato genital. Para precisar los riesgos de teratogenicidad conviene otorgar especial atención al examen completo, con estudios cromosómicos y vigilancia médica sistemática, de todos los niños nacidos después de un fracaso de la contracepción que pueden haber estado expuestos a los efectos locales del agente estudiado.

5.2.2 *Métodos de acción general*

Los agentes químicos que inhiben la fecundidad del hombre o la mujer por acción general sobre el organismo, deben ser objeto de atención especial por lo que respecta a su inocuidad. Ciertos agentes o vías de administración pueden plantear problemas especiales, pero en términos generales deberá investigarse: 1) la toxicidad aguda y subaguda, 2) la inocuidad a plazo medio, 3) los efectos latentes o de larga duración, y 4) la teratogenicidad. Entre los datos necesarios figuran la DL_{50} en distintas especies, las causas de defunción y la acción farmacodinámica del medicamento. Ha de concederse especial importancia a las pruebas funcionales periódicas de las glándulas endocrinas y los órganos parenquimatosos; esas pruebas deben hacerse extensivas a personas sanas en la segunda etapa de la experimentación clínica.

Los ensayos clínicos iniciales han de ir precedidos de estudios sobre la toxicidad subaguda en dos especies, una de las cuales no ha de ser de roedores; en esos estudios debe administrarse la dosis máxima que se empleará en la experimentación clínica. Esas pruebas contribuirán a establecer la posología máxima tolerante. Es importante utilizar las mismas especies para determinar tanto los efectos primarios como los secundarios. Por definición, los estudios clínicos son de breve duración, pues rara vez pasan de 30 días consecutivos de tratamiento, y han de comprender mujeres en las que no haya riesgo alguno de embarazo. Los estudios sobre toxicidad realizados durante 90 días, facilitarán datos suficientes acerca de la ino-

cuidad; conviene disponer de los resultados completos obtenidos en las pruebas funcionales de los órganos endocrinos y de órganos tales como el hígado y el riñón, así como de los datos referentes a las modificaciones anatomopatológicas. Es necesario efectuar estudios de farmacología clínica para investigar con las pruebas de laboratorio cualquier modificación que aparezca en las funciones de uno o más órganos o sistemas en grupos pequeños de sujetos cuidadosamente elegidos y controlados. Antes de emprender los ensayos clínicos para determinar la acción inhibitoria que ejerza un medicamento sobre la fecundidad, deben estar terminados los estudios de toxicidad crónica en dos especies. La duración de esos estudios de toxicidad debe ser superior a la prevista para la experimentación clínica.

El aspecto más delicado de toda evaluación clínica de un agente inhibitor de la fecundidad es el primer ensayo destinado a poner de manifiesto un efecto contraceptivo. Para cada posología, los estudios clínicos suelen extenderse durante periodos hasta de un año, con grupos de 100 a 200 personas de fecundidad comprobada. Cada una de ellas será sometida todos los meses a un examen destinado a evaluar los efectos secundarios y a determinar lo antes posible el comienzo de una gestación, con objeto de interrumpir la administración del medicamento. Los sujetos de experimentación serán sometidos también a las pruebas clínicas y de laboratorio apropiadas.

Es indispensable proceder con prudencia al evaluar programas fundados en conceptos totalmente nuevos de regulación de la fecundidad. Esto es lo que ocurre especialmente con los medicamentos que impiden la implantación o ejercen un efecto citotóxico sobre el embrión, pero también deben ser objeto de consideración detenida los agentes que modifican el desarrollo o la maduración de los espermatozoides sin suprimir por completo la espermatogénesis.

Antes de emprender la experimentación clínica de los medicamentos inhibidores de la fecundidad, es indispensable efectuar ensayos completos sobre su teratogenicidad en animales inferiores, aunque no se ha establecido el valor de esas pruebas para prever los efectos de los medicamentos en el hombre.¹

Una vez seleccionada la posología de un medicamento inhibitor de la fecundidad, pueden emprenderse programas de mayor amplitud que abarquen de 500 a 1000 personas, con grupos testigos seleccionados convenientemente, para determinar con mayor precisión la eficacia del medicamento y la incidencia de los efectos secundarios. Todos los sujetos que van a participar en la experiencia han de ser sometidos a un examen médico completo, que comprenda una historia clínica detallada y, en las mujeres,

¹ Véase *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 364.

frotis de Papanicolau. Sólo deben incluirse en el estudio sujetos adultos sanos de fecundidad comprobada.

Los sujetos serán examinados periódicamente por personal médico o paramédico capacitado, de preferencia cada tres meses por lo menos, para excluir la presencia de embarazo, evaluar el estado general y descubrir los efectos secundarios que hayan podido aparecer. Toda anomalía notable o la aparición de efectos secundarios inesperados deben comunicarse de inmediato al médico responsable para su investigación, evaluación y tratamiento. Sumamente importante es que la observación reiterada se prosiga tanto sobre los sujetos que siguen tomando el agente contraceptivo como en aquellos que han abandonado el programa. Deben hacerse esfuerzos para estudiar la fecundidad de los sujetos que han suspendido el tratamiento, así como el crecimiento y desarrollo de sus hijos nacidos ulteriormente. Todo participante en el ensayo ha de ser sometido a un examen médico general cuidadoso y completo cada año mientras dure el estudio y, si es posible, durante varios años después. Debe prestarse atención especial al diagnóstico físico y citológico del cáncer en los tejidos sensibles a las hormonas, especialmente aquellos en los que es más frecuente la aparición de un carcinoma (por ejemplo, las mamas, el cuello y el endometrio uterinos, y la próstata). Los estudios para el diagnóstico del cáncer se incluirán en los exámenes médicos generales que se han de efectuar todos los años.

En una parte o la totalidad del grupo de ensayo pueden estar indicados estudios especiales de laboratorio, a fin de definir con más precisión problemas metabólicos o funcionales planteados en los ensayos iniciales en la fase anterior de la evaluación.

El mejor modo de determinar el riesgo que ofrece un agente contraceptivo para la población consiste en aumentar la duración de los estudios antes descritos y la cantidad de sujetos sometidos a observación, teniendo en cuenta los datos disponibles sobre la inocuidad de la sustancia en cuestión. La evaluación retrospectiva puede ser el método más eficaz e incluso el único para estudiar el riesgo de aparición de fenómenos cuya incidencia es extremadamente baja.

Es preciso tener en cuenta que al aumentar la experiencia sobre un agente determinado, su empleo se extenderá de personas normales a individuos que presentan estados patológicos. Antes de franquear esa etapa es necesario comprobar que el agente no provoca una agravación aguda o crónica de la enfermedad ni incompatibilidades terapéuticas. Para descubrir esos problemas son útiles los estudios metabólicos y funcionales anteriormente señalados.

6. INVESTIGACIONES RECOMENDADAS ¹

6.1 La fecundidad masculina y su regulación

Convendría efectuar estudios sobre los temas siguientes :

1) Función de la epífisis en la regulación de la secreción de gonadotropinas ; analogías y diferencias entre varón y hembra por lo que respecta a la regulación neuroendocrina de la secreción de gonadotropinas (2.1).

2) Factores que pueden influir sobre la permeabilidad de los tubos seminíferos y modificar el equilibrio de los líquidos en los testículos (2.2).

3) Funciones de las células de Sertoli y agentes que afectan su funcionamiento (2.2).

4) Mecanismo de acción fundamental de los agentes químicos que intervienen en los procesos de reproducción del varón. Los estudios deben comprender la determinación de la distribución y el metabolismo del medicamento, así como las modificaciones de la concentración de enzimas y hormonas, especialmente en las células espermatogénicas, las células asociadas a la espermatogénesis y los órganos reproductores accesorios (2.1-2.4).

5) Paso de agentes exógenos al semen, tiempo que tardan en llegar al semen, duración de sus efectos sobre el semen, medida en que se unen a los espermatozoides y posibles relaciones de todos esos factores con la fecundidad masculina y los embarazos malogrados (2.2-2.4).

6) Bioquímica y farmacología del epidídimo y del conducto deferente durante la maduración del esperma y la eyaculación (2.2, 2.3)

7) Función de las secreciones glandulares accesorias en el hombre (2.3).

8) Factores exógenos que suprimen la motilidad de los espermatozoides en el semen eyaculado (2.4).

9) Elaboración de compuestos que rápidamente puedan provocar y mantener una esterilidad de tipo funcional con un mínimo de alteraciones genéticas y de toxicidad (2.4.1).

10) Relación entre los oligoelementos y los sistemas enzimáticos en la regulación de la fecundidad masculina (2.4.1).

11) Agentes queladores capaces de unirse específicamente al zinc en los testículos (se ha observado que diversos agentes queladores que se

¹ Para mayor comodidad, las recomendaciones siguen el orden en que se ha tratado el tema en el texto. Las cifras entre paréntesis indican el número de la sección correspondiente.

unen al zinc presentan una afinidad por determinados tejidos, sobre los que actúan en forma específica) (2.4.1).

12) Empleo de derivados de la testosterona como vehículos capaces de dirigir preferentemente los quelatos o los metales hacia determinados órganos receptores (2.4.1).

6.2 La fecundidad femenina y su regulación

Conviene estudiar los temas siguientes :

1) Importancia de las distintas variables utilizadas corrientemente para determinar y prever la ovulación, y elaboración de nuevas técnicas (3.1).

2) Importancia y mecanismo de las alteraciones térmicas en la fase progestativa del ciclo menstrual (3.1).

3) Localización en el SNC de centros de donde parte el estímulo causante de la ovulación y de las vías nerviosas que transmiten los estímulos al hipotálamo. Debe intentarse obtener medicamentos que actúen a ese nivel para bloquear la ovulación (3.1, 3.5.1).

4) Factores que influyen sobre la atresia folicular (3.1, 3.5.1).

5) Factores que estimulan o inhiben la función endocrina del cuerpo lúteo (3.1, 3.5.1).

6) Duración mínima del ciclo biológico del cuerpo lúteo compatible con el mantenimiento del embarazo en los primates (3.1, 3.5.1).

7) Inhibidores de las gonadotropinas de distintos orígenes (hipotálamo, timo, plasma, orina, etc.) y posibles inhibidores de los factores que provocan la liberación de esas hormonas (3.1, 3.5.2).

8) Sistemas *in vitro* adecuados para el estudio de la fecundación (3.2).

9) Duración de la capacidad fecundante del esperma en las vías genitales femeninas (3.2).

10) Importancia de la motilidad tubárica y uterina para la fecundación y la implantación (3.2, 3.3).

11) Capacitación del esperma y fecundación del huevo por tratamiento endocrino y químico, en ambos casos, desde los puntos de vista morfológico y bioquímico (3.2, 3.5.3).

12) Alteraciones fisicoquímicas del moco cervical producidas por agentes progestativos e influencia de esas modificaciones sobre la capacidad fecundante de los espermatozoides (3.2, 3.5.3).

13) Efectos de las hormonas sexuales sobre el metabolismo del endometrio y el endosalpinx ; acción recíproca entre el medio uterino y el huevo en implantación, y condiciones hormonales para la implantación, especialmente en los primates (3.3, 3.5.4).

14) Paso de medicamentos de la madre al producto de la concepción en distintas etapas del embarazo (3.4, 3.5.5, 3.5.6).

15) Correlación entre la duración de la exposición a los agentes inhibidores de la fecundidad y la respuesta del órgano receptor con distintas posologías (3.5).

16) Variación en un periodo determinado de los efectos, en particular provocados por influencia enzimática, que producen los agentes reguladores de la fecundidad sobre los procesos metabólicos (3.5).

17) Estudio detallado en la especie humana de la regulación de la secreción de gonadotropinas por los mecanismos de retroacción de los esteroides (3.5, 3.5.1).

18) Efecto sobre la ovulación de los agentes antiadrenérgicos que bloquean los receptores beta (3.5.1).

19) Métodos basados en la liberación lenta y continua de metales, aleaciones y agentes queladores en las vías genitales femeninas (3.5.3).

20) Relación entre los mecanismos de la acción emética de los estrógenos y su estructura química (3.5.4).

21) Agentes químicos que impiden la implantación, y forma como actúan (3.5.4).

22) Agentes que interrumpen el embarazo, y forma como actúan (3.5.5, 3.5.6).

23) Antígenos específicos de los espermatozoides o del semen que no presentan reacciones cruzadas con determinantes antigénicos de otros tejidos (3.6).

24) Asiento de las reacciones inmunológicas que afectan la fecundidad (3.6).

25) Métodos para obtener una concentración local alta de anticuerpos antiespermáticos específicos en las vías genitales femeninas (3.6).

26) Mecanismo de acción de los coadyuvantes en la potenciación de la antigenicidad y perfeccionamiento de los coadyuvantes que se utilizan actualmente para la inmunización (3.6).

6.3 Recomendaciones generales

Es indispensable intensificar las investigaciones sobre la fisiología fundamental de la reproducción para poder obtener racionalmente nuevos métodos de regulación de la fecundidad. Muchas de las anteriores recomendaciones se han formulado teniendo en cuenta ese criterio. El Grupo presenta además las siguientes recomendaciones generales :

1) Convendría efectuar estudios sistemáticos sobre las analogías y las diferencias existentes entre los animales de experimentación y el hombre en lo que se refiere a la fisiología y la farmacología de la reproducción. Es preciso elaborar nuevas técnicas para el ensayo de compuestos inhibidores de la fecundidad.

2) Hay que tratar de estudiar los efectos de los agentes prometedores, como inhibidores de la fecundidad, en más de una especie (comprendidos los primates, si es posible) en la fase inicial del estudio de esos productos.

3) Es necesario emprender estudios para determinar las fórmulas y vías de administración de los agentes reguladores de la fecundidad que provocan con más eficacia la respuesta deseada en el órgano receptor.

Anexo

BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA

Fisiología y bioquímica de la reproducción en el sexo masculino

Mann, T. (1964) *Biochemistry of semen and of the male reproductive tract*, 2ª ed., Londres, Methuen

Regulación de la fecundidad en el sexo masculino

Métodos químicos

Fox, B. W. y Fox, M. (1967) Biochemical aspects of the actions of drugs in spermatogenesis, *Pharmacol. Rev.*, **19**, 21

Hoey, M. J. (1966) The effects of metallic salts on the histology and functioning of the rat testis, *J. Reprod. Fertil.*, **12**, 461

Jackson, H. y Craig, A. W. (1969) Effect of alkylating chemicals on reproductive cells, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (en prensa)

Jackson, H. y Schnieden, H. (1968) Pharmacology of reproduction and fertility, *Ann. Rev. Pharmacol.*, **8**, 467

Kar, A. B., Das, R. P. y Mukerji, F. M. I. (1960) Prevention of cadmium induced changes in the gonads of rat by zinc and selenium—a study in antagonism between metals in the biological system, *Proc. nat. Inst. Sci. India B.*, **26**, Sup. 40

MacLeod, J. (1965) Human seminal cytology following the administration of certain antispermatogenic compounds. En : Austin, C. R. & Perry, J. S. (ed.) *Agents affecting fertility*, Londres, Churchill

Nelson, W. O. y Bunge, R. G. (1957) The effect of therapeutic doses of nitrofurane (Furadantin) upon spermatogenesis in man, *J. Urol. (Baltimore)*, **77**, 276

Parizek, J. y col. (1966) Zinc in the maturing rat testis, *J. Reprod. Fertil.*, **12**, 501

Patanelli, D. J. y Nelson, W. O. (1964) A quantitative study of inhibition and recovery of spermatogenesis, *Recent Progr. Hormone Res.*, **20**, 491

Saito, S. y col. (1967) The effects of certain metals and chelating agents on the motility of dog epididymal and ejaculated spermatozoa, *Invest. urol.*, **4**, 6

Métodos inmunológicos

Behrman, S. J. (1965) Immunological aspects of fertility and infertility. En : Austin, C. R. y Perry, J. S. (ed.) *Agents affecting fertility*, Londres, Churchill

Bishop, D. y Carlson, G. L. (1965) Immunologically induced aspermatogenesis in guinea pigs, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **124**, 247

Brown, P. C., Glyn, L. E. y Holborow, E. J. (1967) The dual necessity for delayed hypersensitivity and circulating antibody in the pathogenesis of experimental allergic orchitis in guinea pigs, *Immunology*, **13**, 107

Lawrence, K. A. (1965) Current laboratory studies on fertility regulation : evaluation of their possibilities. En : Berelson, B. y col. (ed.), *Family planning and population programs*, University of Chicago Press

Mancini, R. E. y col. (1965) Immunological and testicular response in man sensitized with human testicular homogenate, *J. clin. Endocr.*, **25**, 859

Rümke, P. (1967) Autoantibodies to sperm as a cause of infertility in the human male. En : *Actas de la VIIIª Conferencia Internacional de la Federación Internacional para el Planeamiento Familiar, Santiago, Chile, 9-15 de abril de 1967*

Fisiología y bioquímica de la fecundidad en el sexo femenino

- Hartman, C. G. (1962) Science and the safe period, Baltimore, Md., Williams & Wilkins
- Igarashi, M. y col. (1968) Clinical effects with partially purified beef hypothalamic FSH releasing factor, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **100**, 867
- Kemper, F. y Loeser, A. (1961) Lycopus—new aspects of actions against hypophyseal hormones, *Acta endocr. (Kbh.)*, **38**, 200
- Lindner, H. R., Lunenfeld, B. y Shelesnyak, M. C. (1967) Plasma levels of progesterone and cortisol and urinary pregnanediol excretion, during the post-ovulatory phase of the cycle in normal and ergocornine-treated women, *Acta endocr. (Kbh.)*, **56**, 35
- Mikamo, K. (1968) Intrafollicular over-ripeness and teratologic development, *Cytogenetics*, **7**, 212
- Moghissi, K. S. (1966) Cyclic changes of cervical mucus in normal and progestin-treated women, *Fertil and Steril.*, **17**, 663
- Odeblad, E. (1968) The functional structure of human cervical mucus, *Acta obstet. gynec. scand.*, **47**, Sup. 1, 57
- Odeblad, E. (1966) Micro-NMR in high permanent magnetic fields. Theoretical and experimental investigations with an application to the secretions from single glandular units in the human uterine cervix, *Acta obstet. gynec. scand.*, **45**, Sup. 2.
- Restall, B. J. (1967) The biochemical and physiological relationships between the gametes and the female reproductive tract. En : McLaren, A. (ed.) *Advances in reproduction and fertility*, vol. 2, Londres, Logos
- Rubenstein, B. B. y col. (1951) Sperm survival in women : motile sperm in fundus and tubes of surgical cases, *Fertil. and Steril.*, **2**, 15
- Witschi, E. (1968) Natural control of fertility, *Fertil. and Steril.*, **19**, 1

Regularización de la fecundidad en el sexo femenino

Métodos químicos

- Adams, C. E., Hay, M. F. y Lutwak-Mann, C. (1961) The action of various agents upon the rabbit embryo, *J. Embryol. exp. Morph.*, **9**, 468
- Carney, R. W. J. y col. (1966) Derivatives of 3,4-diphenylchromanes as estrogens and implantation inhibitors, *J. med. Chem.*, **9**, 516
- Ciba Foundation (1960) *Ciba Foundation symposium on congenital malformations*, Londres, Churchill
- De Wald, H. A. y col. (1966) A new class of orally effective antifertility agents with hypocholesteremic activity, *Nature (Lond.)*, **211**, 538
- Diczfalusy, E. (1968) Mode of action of contraceptive drugs, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **100**, 136
- Einer-Jensen, N. (1968) Antifertility properties of two diphenylethenes. Odense, Dinamarca, Andelsbogtrykkeriet
- Emmens, C. W. y col. (1969) Anti-estrogenic and antifertility properties of some basic ether derivatives of dimethylstilbestrol and related compounds, *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **165**, 52
- Emmens, C. W. y col. (1968) Anti-estrogenic and antifertility properties of some 4,4'-dihydroxybibenzyls, *J. Reprod. Fertil.*, **16**, 1

- Emmens, C. W., Cox, R. I. y Martin, L. (1962) Anti-estrogens. *Recent Progr. Hormone Res.* **18**, 415
- Grover, P. K. y col. (1965) New antifertility agents : 2,3-diphenylbenzofurans, *J. med. Chem.*, **8**, 720
- Gunn, S. A. y Gould, R. C. (1958) Role of zinc in fertility and fecundity in the rat, *Amer. J. Physiol.*, **193**, 505
- Harper, M. J. K. y Walpole, A. I. (1966) Contrasting endocrine activities of *cis* and *trans* isomers in a series of substituted triphenylethylenes, *Nature (Lond.)*, **212**, 87
- Iyer, R. N. y col. (1967) Anti-implantation effect of 2,3-diphenylacrylophenones, *Indian J. exp. Biol.*, **5**, 169
- Jackson, H. (1966) *Anti-fertility compounds in the male and female*, Springfield, Ill., Thomas
- Kamboj, V. P. y Kar, A. B. (1966) Anti-implantation effect of 2,3-diphenylindole and related compounds, *Indian J. exp. Biol.*, **4**, 244
- Kamboj, V. P. y Kar, A. B. (1966) Anti-implantation effect of some aromatic sulphur derivatives, *Indian J. exp. Biol.*, **4**, 120
- Koren, Z., Pfeifer, Y. y Sulman, F. G. (1966) Induction of legal abortion by intra-uterine instillation of pargyline hydrochloride (Eutomyl), *J. Reprod. Fertil.*, **12**, 75
- Lednicer, D. y col. (1965) Mammalian antifertility agents. I. Derivatives of 2,3-diphenylindenes, *J. med. Chem.*, **8**, 52
- Lednicer, D., Lyster, S. C. y Duncan, G. W. (1965) Mammalian antifertility agents. II. Basic ethers of 3,4-diphenylcoumarins, *J. med. Chem.*, **8**, 725
- Lutwak-Mann, C. (1965) Experimental embryopathy as a tool in research on animal reproduction. En : Robson, J. M. y col. (ed.), *Symposium on embryopathic activity of drugs*, Londres, Churchill
- Morris, J. McL. y col. (1967) Compounds interfering with ovum implantation and development. I. Alkaloids and antimetabolites, *Fertil. and Steril.*, **18**, 7
- Morris, J. McL. y col. (1967) Compounds interfering with ovum implantation and development. II. Synthetic estrogens and antiestrogens, *Fertil. and Steril.*, **18**, 18
- Morris, J. McL. y van Wagenen, G. (1967) Post-coital oral contraception. En : *Actas de la VIIIª Conferencia Internacional de la Federación Internacional para el Planeamiento Familiar, Santiago, Chile, 9-15 de abril de 1967.*
- Morris, J. McL. y van Wagenen, G. (1966) Compounds interfering with ovum implantation and development. III. The role of estrogens, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **96**, 804
- Nicholson, J. O. (1968) Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases, *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, **65**, 307
- Peisach, J., Aisen, P. y Blumberg, W. E. (ed.) (1966) *The biochemistry of copper*, Nueva York & Londres, Academic Press
- Prasad, A. S. (1966) *Zinc metabolism*, Springfield, Ill., Thomas
- Poulson, E. y Robson, J. M. (1963) The effect of amine oxidase inhibitors on pregnancy, *J. Endocr.*, **27**, 147
- Shelesnyak, M. C. (1965) Inhibition of decidualisation. En : Austin, C. R. & Perry, J. S. (ed.) *Agents affecting fertility*, Londres, Churchill
- Subrizi, D. A. y Pieroni, G. (1967) Effetto di una dieta Cu priva sulla fertilità nel topo, *Riv. Ostet. Ginec.*, **22**, 493
- Thiersch, J. B. (1962) Effect of substituted mercaptopurines on the rat litter in utero, *J. Reprod. Fertil.*, **4**, 291
- Wohlzogen, F. X. (1961) Reduction of fertility in rats by an enzyme inhibitor, *Acta endocr. (Kbh.)*, **37**, 298

Zipper, J., Medel, M. y Prager, R. (1968) Alterations in fertility induced by unilateral intra-uterine instillation of cytotoxic compounds in rats, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **101**, 979

Zipper, J., Medel, M. y Prager, R. (1969) Toxic action of copper and zinc on implantation rates in rabbits. En: *Proceedings of the VI World Conference on Fertility and Sterility, Tel Aviv* (en prensa)

Métodos inmunológicos

Laurence, K. A. (1965) Current laboratory studies on fertility regulation: evaluation of their possibilities. En: Berelson, B. et al. (ed), *Family planning and population programs*, University of Chicago Press

Moyer, D. L. y Maruta, H. (1967) Induced isoantibody to homologous seminal and spermatozoal antigens on female monkeys, *Fertil. and Steril.*, **18**, 497

Schwimmer, W. B., Ustay, K. y Behrmann, S. J. (1967) An evaluation of immunologic factors of fertility, *Fertil. and Steril.*, **18**, 167

Tyler, A., Tyler, E. T. y Denny, P. C. (1968) Concepts and experiments in immunoreproduction, *Fertil. and Steril.*, **18**, 153

Generalidades sobre la regulación de la fecundidad

Austin, C. R. y Perry, J. S. (ed.) (1965) *Agents affecting fertility*, Londres, Churchill

Jackson, H. (1966) *Antifertility compounds in the male and female*, Springfield, Ill., Thomas

Pincus, G. (1965) *The control of fertility*, Nueva York, Academic Press.

Segal, S. J. (1968) Research in fertility regulation, *New Engl. J. Med.*, **279**, 364

Orientaciones para los ensayos clínicos

Gran Bretaña, Medical Research Council (1967) Risk of thromboembolic disease in women taking oral contraceptives, *Brit. med., J.*, **2**, 355

Seigel, D. y Corfman, P. (1968) Epidemiological problems associated with studies of the safety of oral contraceptives, *J. Amer. med. Ass.*, **203**, 950

Tietze, C. (1968) Statistical assessment of adverse experience associated with the use of oral contraceptives, *Clin. Obstet. Gynec.*, **2**, 698

US Food and Drug Administration, Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology (1966) *Report on the oral contraceptives*, Washington, D.C.

White, C. y Bailar, J. C. (1956) Retrospective and prospective methods of studying association in medicine, *Amer. J. publ. Hlth*, **46**, 35