

Eduardo Bustos

Andrología

Este libro expone los fundamentos de una nueva especialidad médica, poco conocida aunque de vieja tradición en Europa: la Andrología y/o estudio de la función reproductiva del varón (definida en algunos textos como la contraparte de la Ginecología). Aquí se contienen los fundamentos anatómicos y funcionales del aparato reproductor masculino; los temas referentes a infertilidad y control de la fertilidad; la declinación de ésta en la tercera edad; y consideraciones éticas que resultan de las nuevas técnicas de reproducción asistida.

Eduardo Bustos Obregón, médico-cirujano por la Universidad de Chile, Msc (Biología de la Reproducción) por la Universidad de McGill, Montreal, Canadá, es Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Profesor visitante en distintas universidades del continente, es miembro de la Academia de Ciencias de América Latina, Presidente y Fundador de la Sociedad Chilena de Biología de la Reproducción y Desarrollo.



9 789561 113695

ORIENTACIONES
12

Eduardo Bustos

ANDROLOGÍA



Eduardo Bustos

Andrología

EDITORIAL UNIVERSITARIA

Andrología



Colección

ORIENTACIONES EN
CIENCIA, TECNOLOGÍA Y CULTURA

©1998, EDUARDO BUSTOS-OBREGÓN
Inscripción N° 102.861, Santiago de Chile.

Derechos exclusivos reservados para todos los países por
© Editorial Universitaria, S.A.
María Luisa Santander 0447, Santiago de Chile.

e mail: edituniv@reuna.cl

Ninguna parte de este libro, incluido el diseño de la portada,
puede ser reproducida, transmitida o almacenada, sea por
procedimientos mecánicos, ópticos, químicos o
electrónicos, incluidas las fotocopias,
sin permiso escrito del editor.

ISBN 956-11-1369-4

Texto compuesto en tipografía *Palatino 10/13*

Se terminó de imprimir esta
PRIMERA EDICIÓN
de 2.000 ejemplares,
en Impresos Universitaria, S.A.
Av. Las Parcelas 5588, Santiago de Chile,
en agosto de 1999.

ILUSTRACIONES INTERIORES
Ángel Rodríguez.

CUBIERTA
Dibujo de *Juanita Rengifo.*

IMPRESO EN CHILE / PRINTED IN CHILE

Eduardo Bustos-Obregón

Andrología

Elementos básicos y conceptos generales

Capítulo de cierre: Fernando Zegers H.



EDITORIAL UNIVERSITARIA

ÍNDICE

<i>Introducción</i>	9
CAPÍTULO 1	
Aspectos básicos de la función reproductiva en el varón	13
Anatomía y fisiología del aparato reproductor masculino	13
CAPÍTULO 2	
Espermatogénesis	20
El espermatozoide	23
Control endocrino de la espermatogénesis	25
Transporte extratesticular de los espermatozoides	26
CAPÍTULO 3	
Infertilidad conyugal. Generalidades	28
El factor masculino en la fertilidad conyugal	30
Respuesta sexual masculina	36
CAPÍTULO 4	
Factores de control de la fertilidad masculina	39
Control del potencial reproductivo	39
Métodos anticonceptivos masculinos	42
CAPÍTULO 5	
Climaterio masculino. Tercera edad y andropausia	47

CAPÍTULO 6

Tópicos de interés en Andrología actual y futura 50

Deterioro de la calidad del semen y agentes
ambientales 51

CAPÍTULO 7

Algunos dilemas éticos en la aplicación de
tecnología reproductiva moderna 55

Fertilización *in vitro* 57

Inyección intracitoplasmática de
espermatozoides (ICSI) 65

Criopreservación de espermatozoides 68

Inseminación con semen de donante 70

Consideraciones generales 71

Consideraciones específicas 72

Consideraciones finales 74

Bibliografía 75

Glosario 79

INTRODUCCIÓN

La reproducción es, entre todas las características de los seres vivos, la que más plenamente los singulariza, pues asegura la continuidad en el tiempo de las especies de animales y plantas, y posibilita su expansión numérica. Con ello da lugar a la diseminación a nuevos nichos ecológicos y, por ende, a la posibilidad de interacción con ambientes distintos. De este modo, la adecuación de una especie se expresa por su capacidad de reproducirse y de relacionarse exitosamente con su entorno.

La modalidad de reproducción que provee de mayor variación genética a los organismos es la reproducción sexual, propia de plantas y animales superiores. Ella está presente en los mamíferos y en el hombre, y tiene peculiaridades biológicas dignas de mayor análisis (Arrau *et al.*, 1981).

La separación de los sexos tiene costos biológicos referidos a la necesidad de desarrollar estructuras y funciones propias de cada sexo, así como mecanismos y conductas que aseguren el encuentro de los progenitores y la fertilización. Entre otros factores, debe haber formas de sincronizar la producción de espermatozoides y óvulos y optimizar la probabilidad de interacción exitosa entre ambos gametos. Esta sincronización implica la existencia de estructuras sensoriales (p. ej. visual, olfativa) que per-

miten el reconocimiento y atracción entre los progenitores, cuya preparación para los eventos reproductivos está bajo el control de mecanismos nerviosos y endocrinos apropiados. Éstos establecen además, en muchas especies, una interrelación con factores ambientales que llevan al nacimiento de la progenie cuando las condiciones del medio son más favorables para la sobrevivencia y crecimiento de los recién nacidos.

En animales de fecundación externa, parte importante del gasto energético del organismo se invierte en la producción de un alto número de gametos tanto por el macho como por la hembra, a fin de garantizar el encuentro de éstos, p. ej. en el medio acuático. El gameto femenino posee, en estos casos, gran cantidad de elementos nutritivos de reserva para asegurar las primeras etapas del desarrollo del huevo fecundado y su ulterior sobrevivencia. Con la fecundación interna, el proceso reproductivo alcanza mayor eficiencia, el número y la reserva nutricional del oocito no son tan cruciales, pero se desarrollan estructuras y mecanismos de interacción del huevo fecundado con el organismo materno que proveen de protección y nutrición al ser en gestación.

Aunque haya variaciones del proceso reproductivo entre distintas especies, es posible reconocer patrones generales en el plano estructural y funcional. Al estudiar más detalladamente estos aspectos, el investigador se asombra por la complejidad de los procesos involucrados y no resulta, por tanto, sorprendente que eventualmente pueda haber fallas en alguna etapa que limiten la fertilidad o incluso supriman la producción de descendencia (Starr, 1997).

En el análisis de este campo, de fundamental interés biológico general, pero también de obvio interés aplicado

en medicina veterinaria y en clínica médica humana, se ha avanzado mucho en el conocimiento del factor femenino en tanto que persisten grandes vacíos en lo referente al factor masculino. Este último es el objeto primordial de lo que se expone en los capítulos siguientes.

CAPÍTULO 1

Aspectos básicos de la función reproductiva en el varón

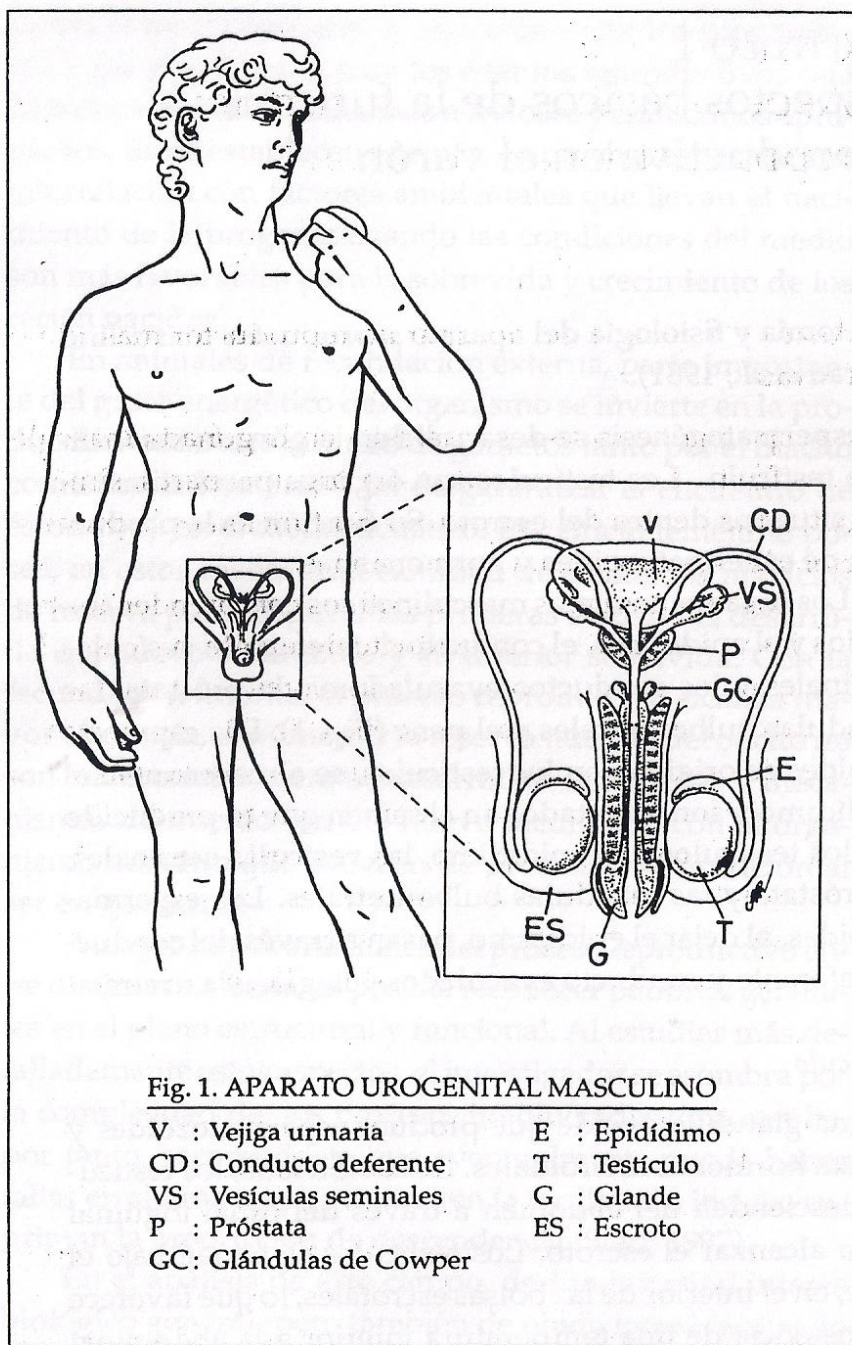
Anatomía y fisiología del aparato reproductor masculino (Arrau *et al.*, 1981).

La espermatogénesis se desarrolla en la gónada masculina o testículo. Los testículos son órganos pares, simétricos, situados dentro del escroto. Su función es la producción de espermatozoides y hormonas.

Los órganos genitales masculinos comprenden los testículos y el epidídimo, el conducto deferente, las vesículas seminales y los conductos eyaculadores, la próstata, las glándulas bulbouretrales y el pene (Fig. 1). Los espermatozoides se originan en los testículos, se almacenan en el epidídimo y son excretados en el semen que es producido por los testículos y el epidídimo, las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales. Los espermatozoides, al dejar el epidídimo, pasan a través del conducto deferente y conducto eyaculador y llegan a la uretra.

Testículo

Es una glándula ovoide que produce espermatozoides y secreta hormonas esteroideas. En la vida fetal, los testículos descienden del abdomen a través del canal inguinal hasta alcanzar el escroto. Los testículos se sitúan bajo el pene, en el interior de las bolsas escrotales, lo que favorece la existencia de una temperatura inferior a la abdominal



(Fig. 1). Cada testículo está dividido en aproximadamente 250 lobulillos por tabiques derivados de su envoltura o albugínea (Fig. 2). Cada lobulillo contiene 1 a 3 túbulos seminíferos y tejido intersticial. Los túbulos seminíferos (cuya longitud total es de 250 m en el hombre), se continúan en los canalículos rectos, los cuales convergen a la *rete testis* que a su vez desemboca en la cabeza del epidídimo mediante los canalículos eferentes (Fig. 2).

Epidídimo

Es un tubo enrollado que mide 4 a 5 metros de longitud y que se deriva del conducto de Wolff o mesonéfrico del embrión. Consta de cabeza, cuerpo y cola, y se continúa con el conducto deferente. Su función está asociada a los procesos de almacenamiento y maduración espermática (Fig. 2).

Conducto deferente

Originalmente conocido como *vas deferens* (de aquí vasectomía), conecta el conducto del epidídimo con el conducto eyaculador. Comienza en la cola del epidídimo como una continuación del conducto epididimario. El conducto deferente se incorpora al cordón espermático donde puede ser palpado como un cordón firme en la parte posterior de él. Termina en la cara posterior de la vejiga, uniéndose con el del lado opuesto. Mide 33-45 cm. Su parte terminal o ampolla se une con el extremo inferior de la vesícula seminal de ese lado para formar el conducto eyaculador (Figs. 1 y 2).

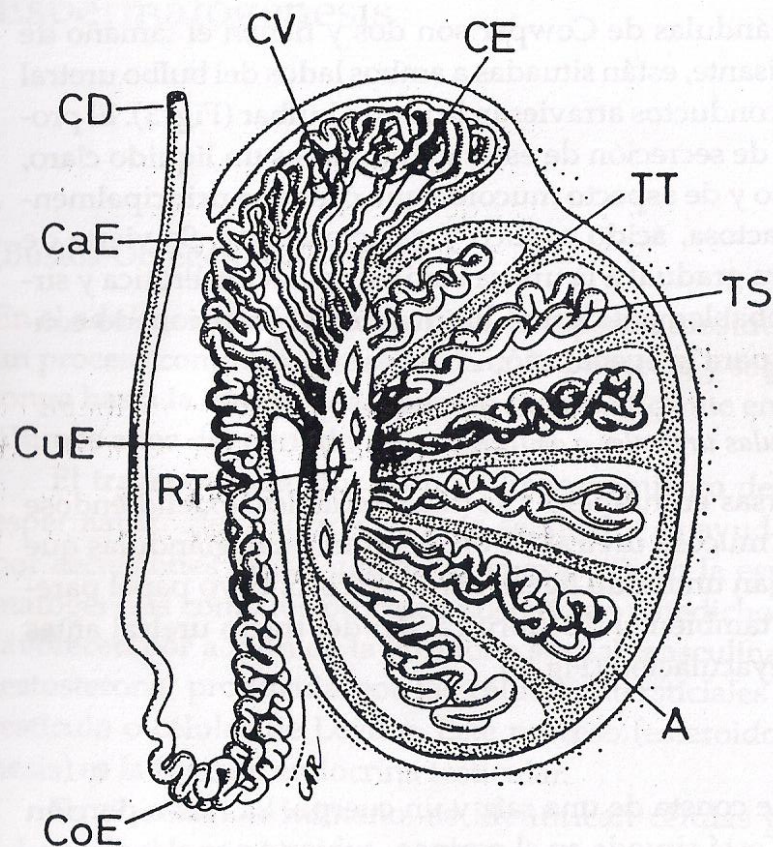


Fig. 2. ESQUEMA ANATÓMICO DEL TESTÍCULO Y PRIMERA PORCIÓN DE LA VÍA SEMINAL

CD : Conducto deferente	CE : Conductos eferentes
CaE, CuE, CoE : Cabeza, cuerpo y cola del epidídimo	TT : Tabiques testiculares
RT : Rete testis	TS : Túbulos seminíferos
CV : Cuerpos vasculosos	A : Albugínea

Conducto eyaculador

Forma la parte final de la vía seminal, atraviesa la próstata y desemboca en la parte superior de la uretra prostática.

Vesículas seminales

Son dos estructuras de forma piriforme ubicadas detrás de la vejiga y cuyo extremo inferior se une con la porción terminal del conducto deferente. Se pueden explorar por tacto rectal, al igual que la próstata. El fluido proveniente de estas vesículas aporta un 66% del total del fluido seminal (Fig. 1).

Próstata

Es un órgano fibromuscular que rodea la uretra masculina y contiene glándulas que contribuyen al semen. La próstata normal puede ser palpada por vía rectal como un abultamiento elástico con un surco medial que termina en una depresión. La parte superior de la superficie posterior está cubierta por las vesículas seminales y la ampolla del conducto deferente. Las glándulas prostáticas dentro del órgano se abren en canalículos en los senos prostáticos de la uretra. Las glándulas principales, situadas lateral y posteriormente, son las involucradas cuando aparece carcinoma prostático. La secreción de la próstata se vierte en la uretra prostática y constituye el 30% del fluido seminal. La próstata aumenta rápidamente de tamaño en la pubertad. Durante la quinta década comienza a atrofiarse y a experimentar hipertrofia benigna. El acceso a la próstata puede ser transvesical, retropúbico, perineal o uretral (Fig. 1).

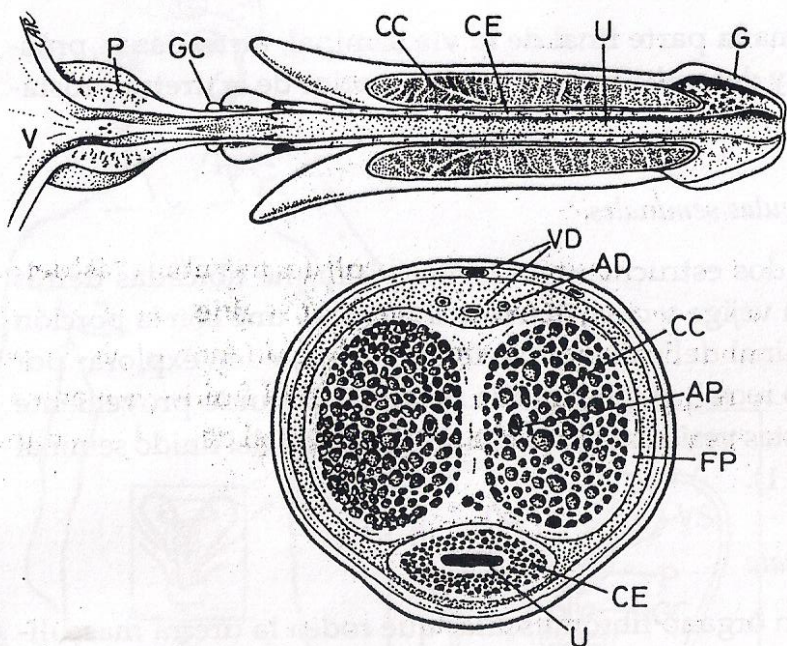


Fig. 3. ESTRUCTURA INTERNA Y SECCIÓN TRASVERSAL DEL PENE ERECTO

V : Vejiga urinaria	G : Glande
P : Próstata	VD : Vena dorsal
GC : Glándulas de Cowper	AD : Arteria dorsal
CC : Cuerpos cavernosos	AP : Arteria profunda del pene
CE : Cuerpo esponjoso	FP : Fascia peneana
U : Uretra	CE : Cuerpo esponjoso

Glándulas bulbouretrales de Cowper

Las glándulas de Cowper son dos y tienen el tamaño de un guisante, están situadas a ambos lados del bulbo uretral y sus conductos atraviesan la uretra bulbar (Fig. 3). El producto de secreción de estas glándulas es un líquido claro, viscoso y de aspecto mucoso que contiene principalmente galactosa, ácido oxálico y galactosamina. Se vierte de manera gradual a la uretra bajo estimulación erótica y sirve probablemente como lubricante del mencionado conducto para la eyaculación.

Glándulas uretrales o de Littré

Dispersas en número y formas variables, extendiéndose por la mucosa uretral, se encuentran estas glándulas que segregan un fluido ligeramente viscoso, cuyo papel parece ser también el de lubricación del tracto uretral antes de la eyaculación (Fig. 3).

Pene

El pene consta de una raíz y un cuerpo. La raíz o porción unida, está situada en el perineo, cubierta por el bulbo esponjoso y consta de tres masas de tejido erétil, un bulbo y dos pedúnculos. El bulbo es atravesado por la uretra y está cubierto por el bulbo esponjoso. El bulbo se transforma en el cuerpo esponjoso. Los dos pedúnculos peneanos se unen y forman el cuerpo cavernoso. El cuerpo del pene es la porción libre cubierta por la piel y contiene el cuerpo esponjoso y dos cuerpos cavernosos. Su extremidad anterior es el glande (Fig. 3).

CAPÍTULO 2

Espermatogénesis

(Bustos-Obregón *et al.*, 1975).

En el adulto normal la producción de espermatozoides es un proceso continuo, que se inicia en la pubertad y se prolonga hasta la tercera edad, siendo menos eficiente en los últimos años del período reproductivo.

El transporte, maduración y almacenamiento de los espermatozoides ocurre en la vía seminal y es ayudado por secreciones de las glándulas anexas. Tanto la espermatogénesis como los procesos posteriores antedichos se favorecen por acción de la hormona sexual masculina, la testosterona, producida por las células intersticiales del testículo o células de Leydig. Este proceso (esteroidogénesis) es la función endocrina testicular.

En el embrión humano, se identifican células germinales primordiales en el endoderma del saco vitelino a los 24 días de desarrollo. Entre la 4ª y 5ª semana estas células migran al territorio de la gónada presuntiva. Cuando ésta se diferencia hacia testículo, dichas células interactúan con las células del área gonadal y forman los cordones seminíferos. Tanto las células germinales (espermatogonias fetales y de la infancia), así como las células somáticas (precursoras de Sertoli) se multiplican hasta la pubertad. Las células de Leydig maduran y su secreción (testosterona) produce el crecimiento y maduración de los órganos sexua-

les y de los caracteres sexuales secundarios (cambio de la voz, distribución de la pilosidad, etc.).

A diferencia de la menarquia en la mujer, no hay una edad precisa ni un solo indicador de pubertad en el varón. Cuando ésta se instala, la línea germinal inicia la meiosis y con ella la progresión de células que terminan en la producción de espermatozoides. Los cordones seminíferos ya han adquirido lumen (túbulos seminíferos), las células somáticas intratubulares o de Sertoli cesan de dividirse y forman uniones estrechas entre ellas. De esta forma se crea la llamada barrera hematotesticular (en verdad, barrera intersertoliana) que crea un microambiente necesario para la progresión y maduración de la serie espermatogénica.

El compartimento intratubular está limitado por el peritúbulo (Fig. 4), tejido que incluye células contráctiles, andrógeno dependientes, y el material intercelular que ellas secretan. Este compartimento es de gran importancia por las relaciones paracrinas que mantiene con las células de Sertoli y con el compartimento intersticial endocrino (células de Leydig) (Fig. 4).

La espermatogénesis consta de una etapa de proliferación espermatogonial, seguida por la división meiótica de los espermatocitos, en que se generan células haploides (con la mitad del número de cromosomas propio de la especie, 23 en el humano) en tanto que las células del resto del cuerpo (células somáticas) son diploides (46 cromosomas). La etapa final corresponde a la diferenciación de las espermátidas, que produce los espermatozoides, célula altamente especializada, que se libera al lumen del túbulo seminífero durante la espermiación. Entre las espermatogonias, en cada ciclo proliferativo, un grupo de ellas permanece como reserva (células troncales) y

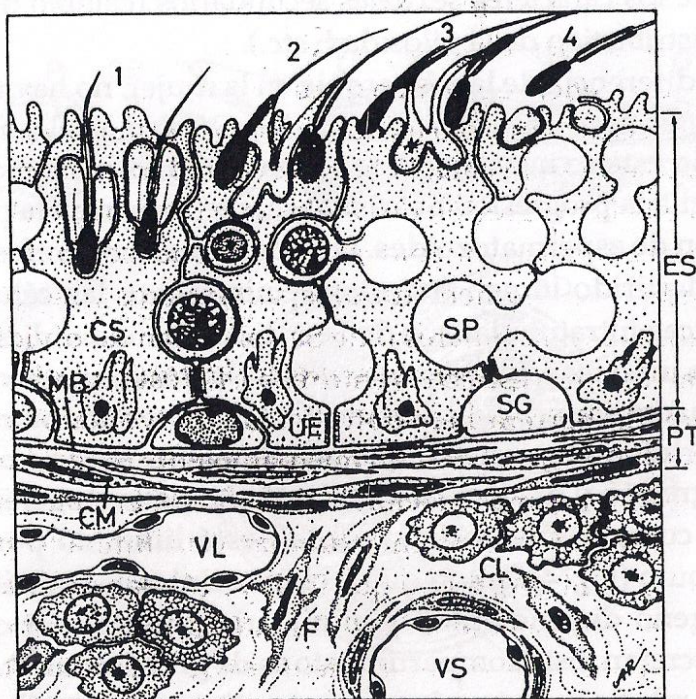


Fig. 4. HISTOLOGÍA TESTICULAR ESQUEMÁTICA

- ES : Epitelio seminífero, con células de Sertoli (CS), implantadas sobre la membrana basal (MB) del túbulo
 SG : Espermatogonia
 SP : Espermatocitos
 UE : Unión estrecha intersertoliana
 1 y 2 : Espermátidas elongadas
 3 : Espermiación (*) denota los complejos tubulobulbares de interacción célula de Sertoli/espermátida madura
 4 : Espermatozoide testicular (en el lumen tubular)
 PT : Peritúbulo
 CM : Célula mioide (miofibroblasto)
 CL : Célula de Leydig
 VL : Vaso linfático
 VS : Vaso sanguíneo
 F : Fibroblasto

garantiza la continuidad de la producción de espermatozoides, durante la vida reproductiva del varón. Estas células son relativamente menos sensibles a factores adversos (radiación, sustancias químicas, etc.). La duración de la espermatogénesis en el hombre es de 74 ± 4 días. Agregando un tiempo promedio de tránsito de 8-12 días en la vía seminal, tenemos presente en el eyaculado gametos cuyo origen en el túbulo se remonta a 3 meses atrás. En la nutrición, transformación y emisión (espermiación) de las espermátidas maduras, la célula de Sertoli juega un rol primordial.

El espermatozoide (Fig. 5)

Es una célula altamente especializada para cumplir su función. En los mamíferos y el hombre corresponde a una célula flagelada en la que se distinguen tres segmentos: cabeza, segmento intermedio y flagelo (a su vez dividido en segmento principal y terminal).

La membrana plasmática cubre toda la célula espermática. La porción de ella, que rodea la porción anterior de la cabeza, puede fusionarse con la membrana externa de la vesícula acrosómica durante la reacción acrosómica, en preparación para la penetración de la zona pelúcida y envolturas ovulares en la fecundación.

En la cabeza, el núcleo es el componente principal. El ADN (ácido desoxirribonucleico) está asociado a proteínas básicas (protaminas); la cromatina aparece fuertemente condensada. La región anterior de la cabeza está recubierta por el acrosoma en sus dos tercios anteriores: Éste es un organelo derivado de la zona de Golgi, con el aspecto de un saco que en su matriz interna contiene enzimas proteo-

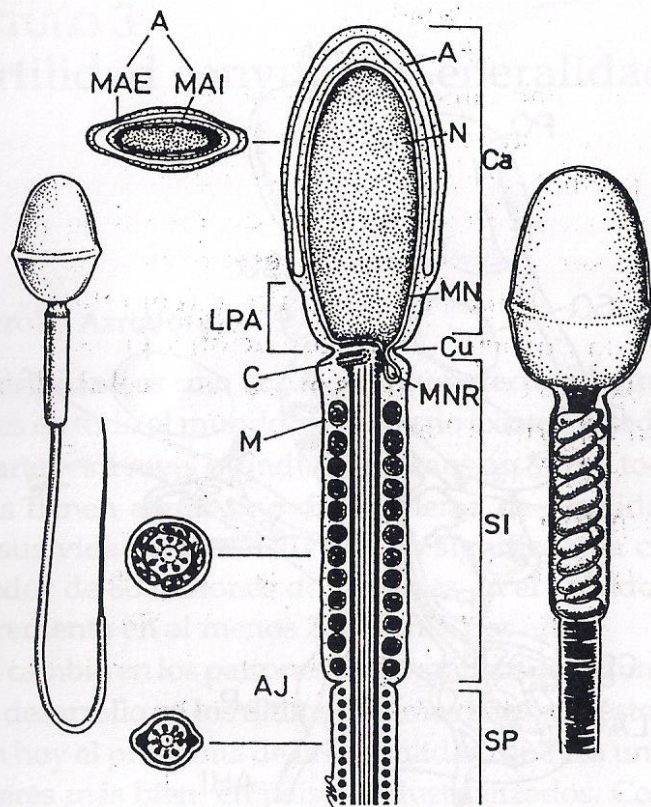


Fig. 5. ESQUEMA DE LA ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL DEL ESPERMATOZOIDE HUMANO

Ca : Cabeza	MN(R) : Membrana nuclear (redundante)
Cu : Cuello	MAE(I) : Membrana acrosómica externa (interna)
SI : Segmento intermedio	LPA : Lámina postacrosómica
SP : Segmento principal del flagelo	C : Centríolo
AJ : Anillo de Jensen	M : Mitocondrias
A : Acrosoma	
N : Núcleo	

líticas (tipo acrosina) y hialuronidasa, las cuales facilitarían la penetración de la zona pelúcida.

El segmento intermedio se articula con la cabeza en la zona del cuello, de estructura compleja. A partir del centríolo se origina el complejo de 9 filamentos periféricos y 2 axiales —típico de los flagelos—, el cual aparece rodeado por 9 fibras densas en la primera parte de la cola. El segmento intermedio contiene además una vaina espiral de mitocondrias. Hacia distal, los elementos del flagelo aparecen rodeados por una vaina fibrosa que se extiende hasta la porción terminal de éste. Aquí los elementos axiales están cubiertos sólo por la membrana plasmática y una muy fina capa de citoplasma.

Control endocrino de la espermatogénesis (Thibault *et al.*, 1993).

Las células intersticiales de Leydig son la fuente principal de andrógenos y actúan bajo estímulo de la gonadotrofina hipofisiaria LH (hormona luteotropa), estableciéndose un equilibrio LH/ testosterona conocido como retroalimentación negativa. Esto es, a mayor secreción testicular de testosterona, su nivel plasmático incrementado ocasiona baja en la secreción de LH por la hipófisis anterior (adenohipófisis) y viceversa (Fig. 6). La falta de testosterona detiene la espermatogénesis. En la pubertad, durante la instalación de la espermatogénesis, es necesaria además la gonadotrofina FSH, la cual en el adulto actúa estimulando a las células de Sertoli para producir diferentes compuestos. Entre éstos destaca una proteína que une andrógeno (ABP), que contribuye a que haya alta concentración local de testosterona en el testículo. La retroalimen-

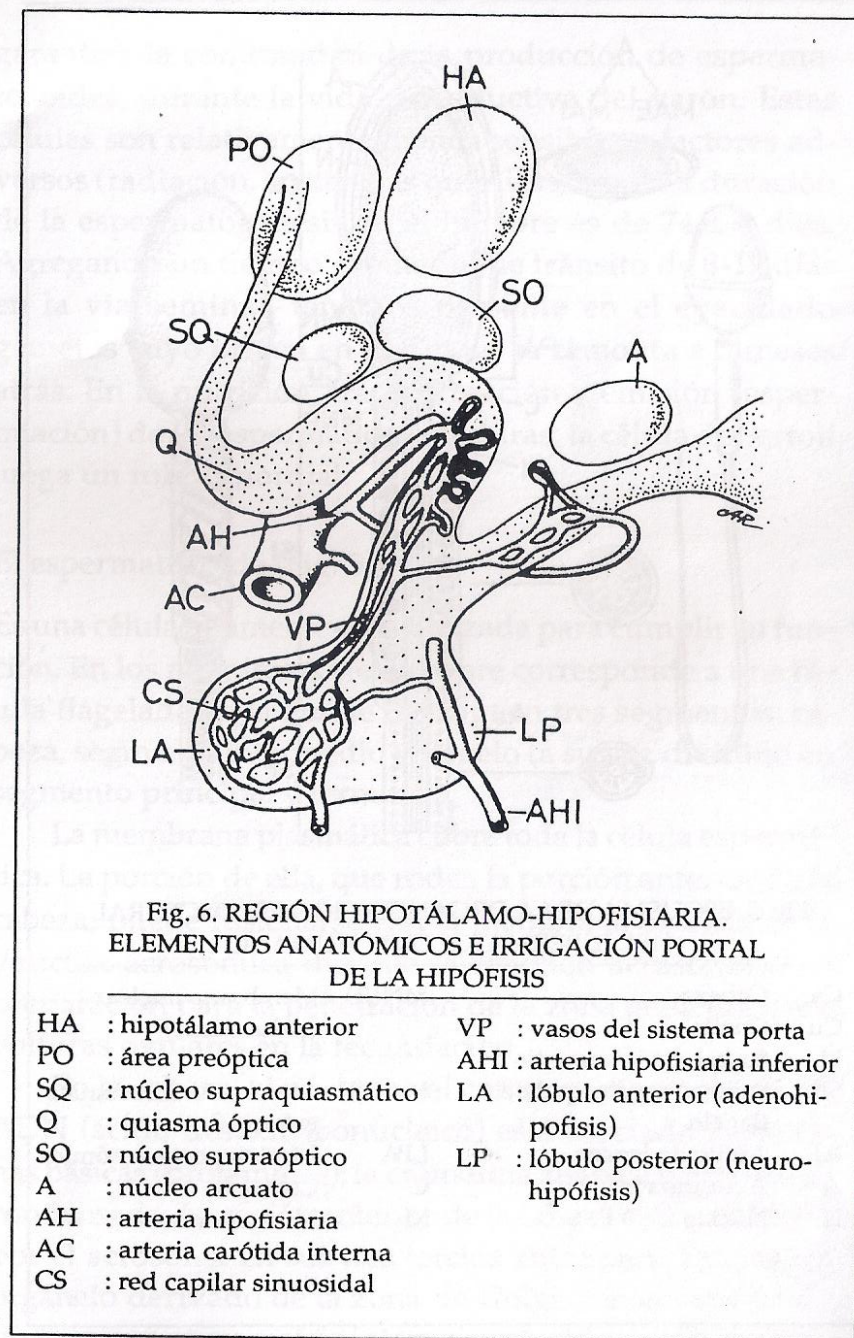
tación negativa de la FSH la ejerce una hormona producida por la célula de Sertoli, la inhibina.

La hipófisis anterior (Fig. 6), es controlada en cuanto a síntesis y liberación de gonadotrofinas por el factor liberador de éstas (GnRH), un decapeptido secretado por núcleos hipotalámicos. Éstos, a su vez, son regulados por neurotransmisores que inhiben o estimulan la actividad hipotalámica y que conectan a este órgano con diferentes zonas del sistema nervioso central. De este modo, la función gonadal está influida incluso por aferencias que transmiten estímulos externos (luz, sensaciones olfativas y otras) como se comentó en la Introducción.

Gonadotrofinas, inhibina y esteroides sexuales constituyen la regulación endocrina testicular. Junto a ella, una compleja regulación local, autocrina, paracrina y yuxtacrina es hoy motivo de activa investigación, aunque es conocida sólo fragmentariamente.

Transporte extratesticular de los espermatozoides

El fluido tubular que contiene los espermatozoides se vacía en la rete testis y desde allí fluye a través de 8 a 12 tubulillos (vasos eferentes), a la cabeza del epidídimo. Como hemos dicho, este órgano es un túbulo único, enrollado sobre sí mismo y que convencionalmente se divide en cabeza, cuerpo y cola. A lo largo de este trayecto el espermatozoide experimenta una serie de cambios químicos, de superficie, estructurales (compactación de la cromatina), de motilidad y otros que constituyen la maduración espermática. Ésta se completa en la cola epididimaria, que es a la vez el sitio de almacenamiento de los gametos. Aquí pueden estacionarse hasta por un mes sin pérdida de la capacidad fecundante.



CAPÍTULO 3

Infertilidad conyugal. Generalidades

(Pomerol y Arredondo, 1994)

La infertilidad es una condición que afecta a hombres y mujeres en todo el mundo. Aunque no existen estadísticas comparables a nivel mundial, al menos un 8% de todas las parejas tienen algún tipo de problema de fertilidad durante sus vidas reproductivas. Ello significa una cifra de alrededor de 80 millones de personas en el mundo y que se incrementa en al menos 2 millones por año.

El cambio en los patrones demográficos en algunos países en desarrollo en los últimos 20 años hace que éstos compartan hoy el problema de la infertilidad, que era un tópico de interés más bien en países industrializados. Como las caras de una misma moneda, la búsqueda de métodos anticonceptivos, que ha generado investigación en los procesos básicos de la reproducción humana, ha proporcionado también mayor posibilidad de entender y remediar la infertilidad conyugal. Sin embargo, la mayor parte de los métodos de reproducción asistida se basan en manipular el factor femenino, siendo menor el conocimiento y la intervención médica sobre el factor masculino. Además, hasta hoy, es escaso el reconocimiento exacto del papel que las enfermedades de transmisión sexual tienen en la infertilidad.

El planteamiento clínico y el manejo de la infertilidad varía de un centro a otro y depende mucho de la dota-

ción instrumental y facilidades de diagnóstico y terapéuticas.

En el último tiempo se ha destacado el valor del apoyo psicológico para la pareja infértil, junto a la adecuada información y comprensión del problema, a objeto de disminuir el estrés y los sentimientos de culpa y baja autoestima, cuando no, las recriminaciones y desavenencias de la pareja, frecuentemente presentes. La inexistencia en muchos países de centros especializados en Medicina Reproductiva, especialidad que como un todo integrado, no existe en el curriculum de la mayor parte de las Escuelas de Medicina, contribuye además a una atención fragmentaria de estos pacientes, con la consiguiente dilación e ineficiencia en la solución del problema.

De allí la necesidad de divulgar los conocimientos sobre infertilidad y promover la estandarización de los métodos de diagnóstico y técnicas de laboratorio, así como los conceptos y bases racionales del tratamiento de la pareja infértil. Un esfuerzo importante para el logro de estos objetivos ha sido desarrollado por el Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud y sus manuales para estandarizar la investigación y el diagnóstico de la pareja infértil.

La infertilidad primaria se define como "la imposibilidad de una pareja de iniciar un embarazo o de que éste concluya con el nacimiento de un bebé con vida, al cabo de un año de relación coital no protegida" (sin mediar método anticonceptivo alguno). Infertilidad secundaria es la aparición de dicha condición en una pareja que tuvo previamente descendencia. Se habla de esterilidad para referirse a la condición irreversible en que el varón o la mujer carecen de capacidad procreativa.

Un 15% de todas las parejas sufren de infertilidad. En un 30% la causa es exclusivamente el factor masculino y en otro 20% éste coexiste con factor femenino, de modo que el varón está involucrado en al menos la mitad de los casos de infertilidad conyugal. Por ello el conocimiento básico de la biología reproductiva del varón es de primordial interés. Debe mantenerse, sin embargo, el concepto de potencial reproductivo de la pareja y por ende analizar en conjunto al varón y a la mujer. Un varón de fertilidad disminuida puede procrear si el factor femenino es óptimo y viceversa.

El factor masculino en la fertilidad conyugal
(Nieschlag & Behre, 1997).

La Andrología es la especialidad médica que estudia al varón en cuanto a su capacidad reproductiva y todos los factores que en ella incidan. Su campo es muy amplio porque incluye a aspectos biomédicos del desarrollo así como de la senectud, a los factores psíquicos, conductuales y sociales que influyen en la reproducción y emplea conocimientos de áreas específicas de la medicina general, endocrinología, urología y otras especialidades médicas en lo pertinente al fenómeno reproductivo.

Recordando que existe un potencial reproductivo de la pareja, el andrólogo debe trabajar en conjunto con el ginecólogo y ambos deben manejar el problema de la pareja infértil en forma coordinada.

En la Tabla 1 se listan las principales causas de infertilidad del varón.

TABLA 1
CAUSAS DE LA INFERTILIDAD MASCULINA

Desconocida
Falla hormonal
Varicocele
Drogas
Radiaciones
Calor
Tabaquismo
Criptorquidia
Virus de paperas
Obstrucción vías seminales
Disfunción sexual
Retroeyaculación
Síndrome de Klinefelter

Entre estas causas, en la mayoría de las casuísticas, el varicocele representa más de un tercio y la infertilidad idiopática (causa desconocida) al menos un 25%.

Causas asociadas a alteraciones coitales son menos frecuentes en infertilidad masculina (tales como impotencia, falla eyaculatoria o eyaculación retrógrada). En estos casos, el origen psicológico u orgánico (diabetes, neuropatía del sistema nervioso autónomo, etc.) debe establecerse claramente a fin de conocer las posibilidades terapéuticas. Éstas se basan fundamentalmente en inseminación artificial homóloga (con semen del esposo). Si la calidad del semen es malo, se deberá recurrir a métodos de reproducción asistida.

En el estudio del varón infértil, como en cualquier otro campo de la medicina, una cuidadosa historia clínica y un buen examen físico general y segmentario son indispensables. Dado que en general se trata de pacientes jóvenes y de buena salud, los datos de mayor importancia son

aquéllos sobre historia reproductiva; revisar el desarrollo infantil y puberal (criptorquidia, pubertad retrasada), exposición accidental o laboral a factores de riesgo (auto medicación, consultas y/o tratamientos previos de infertilidad, etcétera).

Entre los exámenes de laboratorio útiles para evaluar la fertilidad del varón, el análisis del semen (espermioograma) es el principal.

Este examen es simple, de bajo costo y proporciona una orientación bastante aproximada de la capacidad fértil del sujeto. El semen está constituido por espermatozoides y líquido seminal. Los primeros se forman en el testículo, mientras que el segundo proviene principalmente de las vesículas seminales y de la próstata.

Por observación del semen al microscopio se pueden contar los espermatozoides, observar su forma y movilidad y, manteniéndolos a temperatura adecuada, estudiar su sobrevivencia. Se considera que el semen es normal cuando éste corresponde a lo señalado en la Tabla 2.

TABLA 2
VALORES NORMALES DE PARÁMETROS SEMINALES
(de acuerdo a la estandarización de la OMS (1992))

Volumen eyaculado	≥ 2,0 ml
pH	7.2 - 7.8
Concentración espermática	≥ 20 x 10 ⁶ esp/ml
Motilidad progresiva	≥ 50%
Morfología	≥ 30% normospermia
Vitalidad	≥ 75% esp. vivos
(Rowe <i>et al.</i> , 1993)	

Adicionalmente, no debe haber aglutinación espermática significativa (≥ 10%), ni leucocitos (< 1 x 10⁶/ml), o glóbu-

los rojos, ni incremento de la viscosidad normal del fluido seminal.

Se determinan además algunos marcadores bioquímicos, cuya consideración excede del propósito de este texto.

Como mínimo deben practicarse 2 ó 3 análisis de semen espaciados al menos por un mes y con una abstinencia previa al examen de 3 ó 4 días, antes de extraer conclusiones, ya que este examen presenta gran variabilidad de una a otra muestra. El espermioograma puede ser determinado por método clásico (OMS) o por método computacional, usando aparatajes recientemente introducidos al uso clínico (CASA: Computer Assisted Semen Analysis).

La azoospermia es la ausencia de espermatozoides en el semen en tanto que aspermia es la ausencia de eyaculado. La disminución del número es oligozoospermia, mientras que la disminución de la movilidad se llama astenozoospermia. Si la azoospermia se repite en varios exámenes, es poco probable que se logre embarazo sin un tratamiento previo. Sin embargo, cuando hay oligospermia, astenospermia o una combinación de ambas, es muchas veces difícil pronosticar el potencial de fertilidad del hombre. Más aún, cuando hay exceso de formas anómalas (teratozoospermia).

En forma simple se puede decir que mientras más espermatozoides de buena movilidad existen, mejores son las posibilidades de embarazo. La existencia de pocos espermatozoides con buena movilidad es más favorable que muchos espermatozoides con movilidad deficiente.

La capacidad fértil del espermatozoide puede predecirse con cierta aproximación con el test de penetración *in vitro* de espermatozoides en óvulos de hamster. Este roe-

dor presenta la característica de que los óvulos de la hembra, desprovistos de su envoltura externa o zona pelúcida, pueden ser penetrados por espermatozoides de diferentes especies, entre ellas la humana. Cuando se ponen en contacto espermatozoides humanos con óvulos de hamster y existe penetración, es muy probable que los espermatozoides también sean capaces de fertilizar el óvulo de la mujer. Al contrario, una prueba negativa indicaría que la capacidad fértil de los espermatozoides es nula o está francamente disminuida.

La infertilidad en el hombre se presenta en un 30 a 40% de las parejas que no logran embarazo. Muchas veces en que la producción de semen está alterada, es difícil diagnosticar la causa. Sin embargo, también hay causas conocidas que se pueden prevenir y curar. Pueden existir causas genéticas como el Síndrome de Klinefelter y hormonales, como la falla testicular secundaria a una disminución de las hormonas hipofisiarias.

El virus de las paperas, cuando compromete ambos testículos, suele producir un daño acentuado en la producción de espermatozoides. El varicocele (várices testiculares) puede disminuir el número y la movilidad de los espermatozoides. Este trastorno se puede corregir con una operación. La criptorquidia o no descenso de uno o ambos testículos al escroto en la infancia, es causa de deficiente producción de espermatozoides en la edad adulta. También disminuyen el número de espermatozoides las drogas antitumorales, las radiaciones, algunos medicamentos antiepilépticos y las hormonas femeninas. La movilidad espermática puede reducirse por acción de algunos tranquilizantes y antibióticos, y por fumar en exceso. El calor aplicado en los testículos o como producto de una

enfermedad con fiebre prolongada, disminuye el recuento y la movilidad espermática hasta varios meses después de terminada su acción.

Las enfermedades venéreas, especialmente la gonorrea, pueden comprometer el pasaje de espermatozoides debido a inflamación y obstrucción de los conductos (epidídimos y deferentes).

Otros exámenes usuales son:

- 1) el análisis de orina, en que la presencia de glóbulos blancos sugiere infección prostática o urinaria;
- 2) determinación de hormonas en plasma: FSH (usualmente elevada en daño testicular primario o secundario; ello junto a volumen testicular disminuido es un índice de mal pronóstico); LH y testosterona (índices de función de las células de Leydig y del estatus androgénico del individuo); prolactina (cuya elevación en el varón se asocia a disminución de la libido y puede ser signo de tumor hipofisiario).

En casos específicos, se puede recurrir a la biopsia testicular. Al inspeccionar la histología de ambos testículos se obtiene un diagnóstico preciso del estado de la espermatogénesis, el pronóstico y evolución posible. Si se constata azoospermia con túbulo seminífero normal, la causa probable es la obstrucción de la vía seminal, caso en el cual se deberá explorar la naturaleza y sitio del bloqueo. Exámenes usados para explorar la vía seminal o la temperatura de la región escrotal (en caso de sospecha de varicocele) son de uso más restringido.

Por razones culturales, el varón se estudia cuando el factor femenino no muestra alteraciones. Cabe destacar, sin embargo, que el estudio inicial es más barato y simple para el factor masculino y que sólo si éste se muestra normal, está indicado el "cherchez la femme".

El tratamiento del factor masculino puede ser sólo empírico, como ocurre con los casos de causa no precisada o dirigido a mejorar la calidad del semen *in vitro*, a objeto de emplear algún método de reproducción asistida. Si ha sido posible el diagnóstico etiológico, el tratamiento puede ser: 1) médico, como p.ej. antibióticos en caso de infección urinaria o seminal; endocrino, para sustitución de gonadotrofinas, testosterona u hormona tiroidea, en caso de falla de alguna de ellas; 2) quirúrgico, como ocurre en la solución de problemas de obstrucción de la vía seminal o corrección del varicocele; 3) genérico: mejorar hábitos de vida: evitar obesidad y vida sedentaria, exposición local a fuente calórica (caldereros, hornearos) y otros riesgos laborales (fuentes de radiación, inhalación de productos volátiles nocivos, contacto con pesticidas, metales pesados, etc.). Moderar el uso de alcohol, tabaco y evitar medicamentos que ocasionan astenospermia o necropermia.

Respuesta sexual masculina (Rosenfeld & Fathalla, 1990) (Fig. 7).

Las estructuras eréctiles ya descritas del pene contienen vasos sanguíneos y espacios lacunares que se ingurgitan de sangre durante la erección. También el glande crece al doble de su volumen en reposo y aumenta su sensibilidad a los estímulos eróticos. A medida que aumenta la excitación sexual, el fluido seminal repleta la uretra prostática y las glándulas de Cowper liberan su secreción, junto a lo cual sobreviene la percepción de que va a ocurrir la eyacuación. En el momento del orgasmo, el esfínter vesical interno se cierra y se contraen las glándulas anexas al tracto

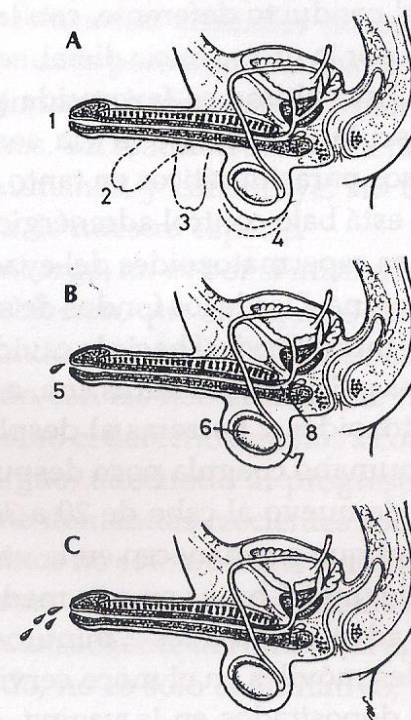


Fig. 7. RESPUESTA SEXUAL MASCULINA

A : fase de excitación
B : fase de meseta
C : fase de resolución (orgasmo)

- | | |
|--|--|
| A) | 7 : mayor engrosamiento escrotal |
| 1 : dilatación del meato urinario | 8 : aumento de volumen del bulbouretral |
| 2 : estado de estimulación parcial | |
| 3 : estado de flaccidez | C) |
| 4 : elevación parcial del testículo y engrosamiento de la pared escrotal | Contracciones de: esfínter vesical interno; conducto deferente; uretra |
| B) | Pene: vesículas seminales; glándulas prostáticas y esfínter rectal |
| 5 : secreción de glándulas de Cowper | |
| 6 : rotación anterior del testículo | |

seminal así como el conducto deferente, con lo que el semen es propulsado por la uretra hacia distal, sobreviniendo la eyaculación. Esta última es favorecida por la contracción de la musculatura lisa de la vía seminal. Ella depende de impulsos parasimpáticos en tanto que la sensación de orgasmo está bajo control adrenérgico.

En el coito, los espermatozoides del eyaculado son depositados en la vagina. Desde los fondos de saco de ésta deben migrar por el moco cervical hacia la cavidad uterina y luego a las trompas. Estas estructuras son, a la vez, depósito de espermatozoides y barreras al desplazamiento de ellos. El semen humano coagula poco después de emitido y se fluidifica de nuevo al cabo de 20 a 30 minutos. Los espermatozoides que permanecen en la vagina se inmovilizan al cabo de unas 6 horas en este medio cuya reacción ácida les es adversa. Ya a los 2 minutos postcoito hay espermatozoides móviles en el moco cervical. De los 200 a 500 millones depositados en la vagina, sólo pocos miles llegan a las trompas donde se les puede encontrar hasta 4 días después del coito. Los espermatozoides sufren nuevos cambios en el fluido uterino. Éstos constituyen la capacitación espermática que los deja aptos para fecundar al ovocito, evento que ocurre normalmente en el tercio medio de la trompa.

CAPÍTULO 4

Factores de control de la fertilidad masculina

En años recientes, dos áreas contrapuestas han adquirido mayor interés. Por una parte, la igualdad de derechos reproductivos entre los dos sexos, explícitamente declarada en los encuentros de Beijing y de El Cairo, que ha incentivado la búsqueda de métodos anticonceptivos para el varón. Por otra, la opinión de varios especialistas de que en las últimas décadas se registraría una marcada declinación de los parámetros seminales a nivel mundial (y por ende una potencial disminución de la capacidad fértil del varón), ha estimulado el análisis de los factores de riesgo. Entre ellos, la contaminación ambiental y en particular las sustancias llamadas disruptores endocrinos, son el centro de discusión (ver Capítulo 6).

Control del potencial reproductivo (Short, 1972; Deys & Potts, 1973)

En la sociedad humana, los patrones de fertilidad se alteran con relativa lentitud, en tanto que los de mortalidad lo hacen muy rápidamente. Así, en la mayor parte de la historia y prehistoria, la tasa anual de crecimiento poblacional ha estado por debajo de 1%, y este crecimiento se vio severamente limitado por hambrunas, guerras o epidemias. Por ejemplo, la peste negra diezmó a la cuarta parte de la población de Europa entre 1347 y 1350, en tanto que la Se-

gunda Guerra Mundial significó 55.000.000 de muertes, una cifra pequeña para la población mundial. Actualmente, ésta crece a una tasa superior al 2% anual, lo que significa un tiempo de duplicación de sólo 35 años, y ha superado ya los 4.500 millones de seres en esta década.

En la comprensión y actitud frente al problema de la explosión demográfica se mezclan factores culturales, sociales y biológicos, que dificultan un análisis universal del tema.

La fecundidad humana se define como la capacidad de reproducirse, mientras que la fertilidad se refiere al número de descendientes realmente producidos. Como parámetros cuantitativos debemos considerar a la tasa reproductiva global, que expresa el número de hijas que nacen de un grupo de mujeres, al tiempo en que este grupo alcanza el final de su período fértil. La tasa reproductiva neta, en cambio, toma en cuenta la mortalidad y expresa el número de hijas que llega a edad reproductiva. Los factores culturales y sociales influyen en estos indicadores a través de determinar las condiciones médicas e higiénico-nutricionales relevantes para la reproducción, la edad de inicio de la vida sexual, la estructura del matrimonio y la familia, etc. El cómo estos factores diversos interactúan con el componente biológico puede ser ilustrado con numerosos ejemplos.

Debido a las condiciones ecológicas de entonces, sólo un 20% de los niños nacidos en ciudades inglesas del siglo XVI sobrevivían hasta los veinte años. Hoy, sobre el 98% vive plenamente la edad reproductiva. La época de menarquia ha descendido a menos de 13 años en el último siglo, situaciones ambas que aumentan la expectativa reproductiva de la población humana actual.

Las poblaciones animales muestran mecanismos de control variados pero implacables en su eficiencia cuando las condiciones de hacinamiento o hambruna alcanzan ciertos extremos. Tal reacción biológica no existe en las comunidades humanas, y constituye, sin duda, una debilidad adaptativa de nuestra especie.

Sin embargo, no es por sí misma la expansión numérica de la población, que en algunos países del denominado Tercer Mundo supera el 3% anual, el principal problema en conexión con las necesidades de nutrición de los nuevos seres, sino el derecho de éstos a contar con un estándar de vida digno, adecuado al progreso tecnológico actual. Ello supone demandas crecientes sobre el medio ambiente en términos no sólo de techo y alimento, sino de energía y de recursos no renovables, además de la mayor contaminación consecuente del aire y del agua. El problema, así considerado, no es sólo cuantitativo, sino que se debe referir a la calidad de vida en nuestro planeta en un futuro muy próximo. En términos de demandas sobre el medio ambiente, un nuevo ser en Europa equivale a 10 ó 20 en Asia, o África. Los Estados Unidos de Norteamérica, con sólo el 6% de la población mundial, usan ya más del 40% de los recursos naturales mundiales.

Seguramente la actitud de gobiernos como el de la India, en que a pesar de la campaña oficial de control de la natalidad registra sobre 50.000 nuevos seres por día y detenta 1/7 de la población mundial, o del gobierno de China Popular, con una población por sobre 1.200 millones, serán los hitos más significativos en prevenir la catástrofe ecológica que significa la expansión incontrolada de la población humana. Ambos países pretenden llegar al fin de este siglo con tasas de crecimiento cercanas al 1%

anual. Si en alguna forma se pudiera obtener que un 20% de las parejas de edad fértil en Asia pusieran en práctica un método anticonceptivo eficiente y sencillo, como, por ejemplo, el *coitus interruptus*, ello tendría más efecto que todos los planes de control de natalidad hasta ahora puestos en práctica en el mundo.

Métodos anticonceptivos masculinos

Contrariamente a lo que puede suponerse, los métodos anticonceptivos de tipo "masculino" han sido los primeros en usarse en Europa y otros sitios del mundo, y son los más comunes aun hoy día. Tradicionalmente, las técnicas coitales fueron conocidas desde antiguo y, entre ellas, el *coitus interruptus* es mencionado ya tanto en la Biblia como en el Corán y el Talmud. Santa Catalina de Siena, en el siglo xv, se refiere a ello, diciendo que la ciudad estaba llena de "aquéllos que pecan dentro del matrimonio".

La popularidad del método se debe, en las palabras de Deys y Pott (1973), a que "El método tiene la ventaja de ser gratuito, no es posible olvidarlo en las salidas de fin de semana, los niños no pueden detectarlo, el Gobierno no puede aplicarle impuestos y no se necesita una prescripción médica". Su efectividad parece ser alta, ya que la tasa de preñez en caso de métodos no instrumentales (entre ellos, preferentemente *coitus interruptus*) es de 8 por 100 años-mujer de exposición al riesgo (la tasa se expresa por el número de embarazos en un año de 100 mujeres, expuestas a la posibilidad de concebir, o de 10 mujeres en 10 años, o cualquiera combinación de esta índole). Algunos grupos de católicos consideran el método como un método natural. En algunos países de Europa, tanto occidental

como oriental, es practicado por más de los 2/3 de las parejas, en tanto que en los países asiáticos es casi desconocido.

El otro método masculino ampliamente difundido es el uso de condón, descrito ya por Falopio en el siglo xvi. Éstos eran fabricados de membranas de animales y publicitados y vendidos en la Europa del siglo xviii.

Con el advenimiento de la manufactura del caucho (y posteriormente con el uso de plásticos), la producción de condones se elevó a escala industrial. Actualmente, se venden más de 100 millones anuales en Inglaterra y se exporta igual número.

Según el país, el número de usuarios fluctúa entre 10 a 62% entre aquéllos que utilizan algún anticonceptivo. Su uso adecuado lleva a una tasa de embarazo de no más de 3 por 100 años-mujer. El uso de espermicidas asociado no mejora este rendimiento. El condón es un método simple, no necesita de receta ni consulta médica, es confiable, y en algunos casos (desensibilización, infecciones) puede ser terapéuticamente recomendable.

Un tercer método masculino, de menos uso y que corresponde a un método de esterilización, es la vasectomía, procedimiento quirúrgico de sección y ligadura de los conductos deferentes desarrollado a mediados del siglo xix. Se trata de una operación simple, bajo anestesia local. En la literatura médica se describe un éxito de 25 a 50% en cuanto a recuperación de la fertilidad, cuando se practica la reanastomosis de los conductos deferentes.

En este punto, parece pertinente agregar otros conceptos sobre la metodología de la anticoncepción en el varón.

Es necesario destacar que el inadecuado conocimiento biológico básico de la fisiología de la reproducción mascu-

lina explica la actual existencia de muchos métodos, todos ellos no exentos de riesgos y muchos de escasa eficacia o aplicabilidad práctica.

Paradójicamente, uno de los métodos, el tratamiento con dosis elevadas de testosterona, surgió en el intento de estimular la espermatogénesis en casos de bajo recuento espermático (oligozoospermia). Sin embargo, en el hombre se obtiene frenación hipofisiaria sin llegar a tasas androgénicas intratesticulares capaces de estimular la espermatogénesis y, de este modo, al cabo de algunos meses se llega a la azoospermia. Si el tratamiento no es en exceso prolongado, se obtiene un alza transitoria del recuento sobre los valores pretratamiento en un alto porcentaje de casos al suspender la testosterona (fenómeno de rebote o "rebound").

Otro agente que conocidamente deprime la actividad del epitelio germinal son las radiaciones ionizantes. Su efecto puede ser mediano, al dañar a las células en proliferación, sobre todo gonias y citos, o irreversible si compromete a la población de espermatogonias troncales. No debe olvidarse el efecto mutagénico sobre las células sobrevivientes ni el efecto inmediato sobre las células de Sertoli, que secundariamente ocasiona pérdida de células germinales por descamación del epitelio.

Las drogas antimitóticas y muchos anticonceptivos químicos tienen acción semejante; por ello, no son de aplicación práctica y sólo algunas sustancias se utilizan como control de plagas (insectos, parásitos) al esterilizar irreversiblemente a los machos.

Para ser fecundante, el espermatozoide debe haber sufrido un conjunto de cambios morfológicos, citoquímicos y fisiológicos que ocurren fundamentalmente durante el

tránsito epididimario y que se conocen como maduración espermática.

Se han ensayado numerosos compuestos con la idea de interferir en este proceso a través de modificar la histofisiología del epidídimo y, si bien algunas sustancias limitan la fertilidad en animales de laboratorio, ninguna conocida es suficientemente inocua como para ser aplicable al hombre.

En la actualidad se busca ofrecer nuevas posibilidades de anticoncepción a través de métodos endocrinos, cuyo resultado parece hasta ahora muy poco promisorio.

El tratamiento hormonal combina un progestágeno con un andrógeno, a fin de reducir los efectos feminizantes del primero. Es reversible, pero rara vez alcanza realmente a azoospermia. Los efectos colaterales son escasos y de poca importancia.

Es necesario, finalmente, aclarar que un método anticonceptivo no es masculino sólo porque el sitio de su acción es el varón, sino que, más importante, en razón del miembro de la pareja que toma y asume la responsabilidad. Así, por ejemplo, métodos considerados en nuestra cultura como "masculinos" resultan "femeninos" en otras sociedades. Por ejemplo, en ciertas tribus africanas en que el varón es considerado meramente un "inseminador", la mujer opta por el coito interrumpido, a través de una maniobra gimnástica, sin que ello sea decidido por el varón. En Japón, como otro ejemplo, la mujer es quien compra y aconseja el uso del condón, en la gran mayoría de los casos. En cambio en Irán, un programa de anticoncepción por administración oral de "la píldora" a un grupo de esposas mostró que sólo un 12% de ellas usaba el método al cabo de 6 meses. Cuando se requirió a los maridos que se

encargaran de controlar este tratamiento, invocando el sentimiento chauvinista masculino que predomina en estas sociedades, el 93% de las mujeres continuaba en tratamiento a los 6 meses, de donde es posible afirmar que en estas circunstancias este método pasa a ser un método "masculino" de anticoncepción.

Prácticamente ningún campo de la investigación biomédica puede mostrar tanto esfuerzo y tan poco resultado actualmente aplicable como la anticoncepción masculina. Por brevedad de espacio, no nos hemos referido a muchos otros, entre ellos los métodos inmunológicos, algunos de los cuales se dirigen a desarrollar anticuerpos neutralizantes de la acción de las enzimas (acrosina, hialuronidasa), funcionalmente importantes para el espermatozoide de mamíferos. Todo este grupo de métodos, cuyo fin último es la "vacuna anticonceptiva", presenta serias objeciones teóricas y prácticas desde un punto de vista poblacional.

Quizá si el sistema menos engorroso y más efectivo es una adecuada alternancia o combinación de algunos de los métodos ya clásicos, muchos de los cuales la humanidad conoce y practica desde épocas remotas.

CAPÍTULO 5

Climaterio masculino.

Tercera edad y andropausia

Sólo en Europa hay cerca de 31 millones de hombres de más de 60 años y más de 43 millones de varones entre 40 y 59 años. También en los países en vía de desarrollo la tendencia a una longevidad mayor es ya evidente. Por ello, el fenómeno de envejecimiento de la población plantea nuevas demandas de servicios, en particular en salud, así como en el plano psicológico, económico y social. En el envejecimiento masculino, uno de los problemas relevantes es el envejecimiento de los órganos genitales.

Aunque no hay enfermedades específicas de la edad, la tendencia es a la multimorbilidad en el sujeto senil. La presencia de enfermedad, a su vez, puede influir en el proceso normal de senescencia de un modo aún no conocido.

Son muchas las teorías que pretenden explicar el envejecimiento, su origen y mecanismos tanto en modelos animales de laboratorio como en el humano (Bustos-Obregón y Ramírez, 1997; Rolf y Nieschlag, 1997).

Hay cambios endocrinos importantes en la senescencia. Entre ellos, una disminución creciente con la edad en la producción de hormona del crecimiento (GH). También disminuyen la Dehidroepiandrosterona (DHEA) y su metabolito sulfatado (DHE-S), productos de la corteza suprarrenal que en el individuo de 60 años alcanzan una concentración plasmática de 1/3 de la que se registra a los 20-25 años (ambas sustancias son débilmente androgé-

nicas). También disminuye la melatonina, aunque su papel no está claramente elucidado.

Entre otros muchos cambios, se reportan la incidencia de enfermedades tiroideas y de diabetes mellitus tipo II (no insulino dependiente).

En la esfera sexual, los cambios endocrinos no son tan claros como en la menopausia de la mujer. Ellos han sido poco estudiados y, en consecuencia, no hay acuerdo sobre su tratamiento médico.

No hay un climaterio masculino que involucre cambios abruptos de la función testicular o de la fertilidad del varón.

Individuos seniles en buena salud general tienen usualmente niveles séricos de testosterona y volumen testicular similar a individuos jóvenes. En todo caso, hay una reducción de la capacidad endocrina de reserva de las células de Leydig y de los gonadotropos hipofisarios. Subsiste la controversia sobre el grado real de disminución de la producción y del nivel plasmático de testosterona con la edad. En el individuo senil disminuye la testosterona libre (que es la fracción biológicamente activa), junto con subir la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG). Un 20% de hombres entre 60 y 80 años y un 33% sobre los 80 años tienen testosterona sérica en niveles hipogonadales. Los niveles séricos de LH y FSH aumentan. Los niveles de DHT se mantienen pero aumentan en el plasma de sujetos con hiperplasia benigna de próstata.

Es el hipogonadismo, resultante de la menor liberación de testosterona por el testículo y la alteración del ritmo de su secreción en el varón senil, lo que define a la Andropausia. A diferencia del panhipogonadismo, en el varón puede no comprometerse la función espermato génica (y la fertilidad) sino hasta edades muy avanzadas.

La histología testicular puede no alterarse en una proporción (30%) de varones sobre 90 años. La mayor parte de las alteraciones que se observan están asociadas a arteriosclerosis. El número total de células de Leydig disminuye en el sujeto senil. Las características del semen en el varón senil son poco conocidas. Hay disminución de la motilidad pero no necesariamente del recuento espermático y la mayor parte de los tests funcionales espermáticos son normales. Por ende, no hay ningún factor específico de infertilidad asociado a la edad y el paciente senil infértil debe ser tratado como tal, en forma similar al varón joven infértil.

La fertilidad en el varón senil no difiere del joven cuando se toma en cuenta la edad de la cónyuge (factor femenino).

El síndrome hipogonádico de la andropausia evoluciona con síntomas clínicos conocidos como disminución de la libido, deficiencia eréctil y eyaculatoria, alteraciones esqueléticas (osteoporosis) y musculares (fatigabilidad fácil), cefaleas y pérdida de memoria.

Estudios recientes muestran asociación con defectos de metabolismo de carbohidratos y lípidos, y una mayor predisposición a enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

La terapia de remplazo androgénico puede evitar muchas de las complicaciones descritas y debe ser hecha por indicación y bajo control médico. Hay actualmente una diversidad de formas de administración, la más reciente de las cuales es el parche cutáneo para administración transdérmica de testosterona, cuyo perfil de concentración circadiano en el plasma imita muy bien el fisiológico. Lo mismo ocurre con la testosterona biodisponible y sus metabolitos, DHT y estradiol (Meikle *et al.*, 1992).

CAPÍTULO 6

Tópicos de interés en Andrología actual y futura

Como lo afirma Solé en el prólogo del monumental tratado *Práctica Andrológica* de J.M. Pomerol y J.L. Arrondo (1994), la andrología "trata de la patología del deseo: deseo de tener hijos, deseo sexual, deseo de regulación o control de la natalidad".

Como ha quedado explícito en los capítulos anteriores, la comprensión de esta nueva especialidad médica requiere del conocimiento de varias otras áreas de la medicina, y en este contexto la Andrología es una especialidad diferencial en la que el andrólogo debe aunar "los esfuerzos del investigador básico, del clínico experto, del cirujano artesano y del psicólogo comprensivo".

Pomerol y Arrondo resumen el campo de la Andrología en cuatro rubros fundamentales: la infertilidad, la disfunción sexual, la contracepción y los problemas derivados del desarrollo anormal de gónadas y genitales.

Considerando la gran amplitud de estos temas, se tratarán aquí sólo dos aspectos actuales: el deterioro de la fertilidad masculina en relación a agentes ambientales y las consideraciones bioéticas conexas con la reproducción humana en lo que concierne al varón.

Deterioro de la calidad del semen y agentes ambientales

La salud reproductiva masculina se ha deteriorado en muchos países en las últimas décadas. Un descenso en la calidad del semen se ha reportado en varios países europeos.

La incidencia de cáncer testicular, así como de hipospadias y criptorquidia ha aumentado. Se ha constatado también anomalías reproductivas en especies de animales silvestres.

Aunque el origen preciso de estas alteraciones aún no se conoce, múltiples evidencias sugieren que estos cambios pueden estar interrelacionados y deberse a anomalías generadas en el período fetal o infantil. Particularmente se señala la sobreexposición del feto masculino a niveles altos de estrógenos, tales como dietilestilbestrol, como causante de estos defectos.

Hay un creciente número de trabajos que señalan que contaminantes ambientales y elementos naturales tienen una marcada actividad estrogénica. De ahí la hipótesis que esta tendencia al deterioro de la función reproductiva masculina sea debido, al menos en parte, a la exposición a estrógenos u otros compuestos hormonalmente activos (p. ej. con actividad antiandrogénica).

En 1992 una publicación de Carlsen *et al.*, basada en un metaanálisis de datos en la literatura mundial, reveló un deterioro notable de varios parámetros seminales en varones normales desde 1938 a 1990. Ello motivó un intenso debate público en Europa y un interés por precisar el efecto estrogénico de una serie de contaminantes químicos ambientales tales como pesticidas, detergentes, plastificantes, etcétera.

El término xenoestrógenos designa a estos compuestos en tanto que estrógenos sintéticos son compuestos de uso médico (p. ej. anticonceptivos o usados para tratar ciertas patologías). Una larga lista de compuestos químicos han sido señalados como disruptores endocrinos, ya que aun no teniendo acción hormonal, son capaces de interferir con el sistema endocrino y alterar los mecanismos normales de retroalimentación.

Los efectos adversos pueden también involucrar aspectos diversos, incluso genéticos de respuesta a agentes ambientales. Aun cuando no hay consenso respecto a las conclusiones expresadas en la publicación de Carlsen *et al.* (1992), parece evidente que, al menos en algunos países, la calidad del semen ha descendido en los últimos 50 años, en tanto que ha aumentado la incidencia de cáncer testicular, criptorquidia e hipospadias en el mundo.

En la naturaleza, los cambios reproductivos en el macho son múltiples: reducción de la fertilidad, menor viabilidad de la progenie, feminización, disminución de la actividad endocrina, conducta sexual alterada, etcétera.

Cuando en 1980, una industria química provocó con sus residuos de ácido sulfúrico y derivados de DDT una polución masiva del lago Apopka, en Florida, USA y esta contaminación fue relacionada con la aparición de múltiples alteraciones reproductivas en los caimanes criados en granjas de la región, se incentivó el estudio de la ecoepidemiología, un área de las ciencias biológicas que se hará cada vez más relevante (Lutz, 1996).

Dado que la masculinización resulta de la acción de los genes SRY y algunos autosomas junto a la acción de andrógenos, ella puede ser alterada por disruptores que alteran la diferenciación sexual ("sex benders"). Los estró-

genos suprimen la secreción de FSH y si ello ocurre durante el período de multiplicación de las células de Sertoli, el número disminuido de ellas resultará en la disminución del tamaño testicular y de la producción espermática en la vida adulta.

Así como la fauna está expuesta a contaminantes químicos en su medio natural, el hombre, en el ambiente moderno de las grandes ciudades en países industrializados, lo está aún más. El agua, el aire, los alimentos, son vehículos de xenobióticos. Aunque el efecto estrogénico sea débil, estos compuestos se acumulan en la grasa corporal y muestran efecto aditivo. Ello llevó a un investigador en USA, al presentar este problema al Congreso de ese país, a exclamar "cada varón en esta sala hoy es sólo un 50% en lo masculino respecto a lo que fue su abuelo" (Lutz, 1996).

Lo expuesto señala que se necesita un trabajo colaborativo multidisciplinario para estudiar los efectos ambientales en salud reproductiva. El trabajo en animales de laboratorio y en cultivo celular es sólo una aproximación que debe complementarse con el conocimiento ecoepidemiológico y de toxicología ambiental. El concepto y uso de las llamadas "especies centinela" adquiere interés en este contexto. Se trata de especies nativas de un área que, perturbada por acción generalmente antrópica (p. ej. contaminada por residuos de industrias químicas), muestran cambios en su biología reproductiva que son un detector biológico de la alteración ambiental.

El conjunto de observaciones sobre alteraciones en la biología reproductiva humana y de numerosas especies, desde peces a mamíferos en el mundo, ha ido en aumento después de la Segunda Guerra Mundial.

La contaminación química ambiental es un problema mayor. Actualmente hay ya más de 60.000 sustancias químicas en amplio uso comercial y más de mil nuevos productos ingresan al mercado mundial cada año (Paul, 1993). Por razones obvias (económicas en general), muy pocas de ellas son evaluadas en cuanto al riesgo que representan para la Salud Humana y, menos aún, para la Salud Reproductiva (Bustos-Obregón y Valenzuela, 1997).

El desafío, por lo tanto, es urgente y gigantesco. Se necesitan más estudios epidemiológicos, ecológicos y toxicológicos. Es necesario contar con análisis químico y estructural que permitan predecir riesgo reproductivo. Se precisan mejores modelos animales o de ensayo *in vitro*, así como métodos rápidos, económicos y confiables para analizar y valorar la acción estrogénica de compuestos variados y contaminantes ambientales (Toppari *et al.*, 1996).

CAPÍTULO 7

Algunos dilemas éticos en la aplicación de tecnología reproductiva moderna

Las ciencias biomédicas han dotado a la pareja humana de instrumentos de creciente efectividad con objeto de resolver los problemas que limitan su salud reproductiva. La infertilidad de causa masculina no sólo representa un impedimento para procrear, sino que en muchas culturas representa un signo de falta de virilidad. Ello, por errado que sea, constituye un estigma que produce aislamiento, violencia, falta de autoestima y en muchos casos deterioro en la vida conyugal.

Si el embarazo se desea pero no se logra, la sexualidad es considerada cada vez más como un medio para reproducirse, perdiendo con el tiempo el sentido del placer. Diferentes estudios reportan que entre 35 y 55% de las parejas infértiles notan disminución en su actividad sexual, así como el placer involucrado cuando se ven enfrentados a procedimientos diagnósticos o terapéuticos relacionados con esta condición. Estudios controlados que comparan parejas infértiles y parejas de fertilidad normal, demuestran que en las infértiles el 44% refiere una disminución de la espontaneidad coital comparado con un 14% en el grupo control. El 24% de las parejas refiere que el sexo se ha vuelto menos gratificante comparado con un 9% de parejas controles en el período de espera para lograr una gestación (Tarlantzis & Tarlantzis, 1993). Todo ello puede generar resentimiento en contra del cuerpo que no funcio-

na de acuerdo a las expectativas, con la consiguiente pérdida de una autoimagen o imagen corporal aceptable, contribuyendo a un aislamiento social y en muchos casos aislamiento entre los miembros de la pareja (Mahlstedt, 1985). Esto debilita la fuerza de la unión conyugal. Es por su efecto multisistémico que esta condición ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud como un trastorno de la salud reproductiva, para señalar con ello que la imposibilidad para procrear no se restringe a la esfera somática, sino que afecta de manera similar las funciones psicológicas y sociales de los individuos y las parejas afectadas.

Si bien la terapéutica médica está fundamentalmente orientada a mejorar las condiciones anatómicas y fisiológicas que generan infertilidad en los miembros de una pareja, en muchas ocasiones ello no es posible, circunscribiéndose la terapéutica a hacer más eficiente el encuentro de los gametos masculinos y femeninos, interviniendo con la procreación naturalmente mediada por el coito. Así, una terapéutica dirigida a personas se transforma en una terapéutica dirigida a gametos y como resultado de lo anterior, los pacientes pueden verse expuestos al riesgo de sentirse objetos de intervenciones médicas y no sujetos activos, conscientes y participativos.

Cuando a los problemas físicos, psicológicos y sociales derivados de la infertilidad propiamente tal, se agregan los derivados del juicio público y religioso generado en el uso de tecnologías reproductivas modernas, tales como la fertilización *in vitro* (FIV / TE), la criopreservación de gametos y embriones, la fertilización asistida o la donación y adopción de gametos, muchas parejas se ven segregadas y enfrentadas a reflexionar sobre temas para los cuales no están preparados y que al menos en Latinoamérica son mayorita-

riamente mantenidos en secreto. El aislamiento se incrementa y el duelo generado por la incapacidad de tener hijos es vivido en forma solitaria pudiendo ser fuente de una variada gama de patología psicosocial. Analizaré en este capítulo algunos de los dilemas que resultan de la aplicación de tres formas de tecnología reproductiva dirigida a la infertilidad de origen masculino: la FIV, la fertilización asistida, con especial referencia a la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) y la criopreservación y donación de espermatozoides.

Fertilización *in vitro*

Si bien esta tecnología reproductiva fue ideada como tratamiento en parejas en que la mujer no tiene trompas de Falopio o éstas no son útiles al proceso reproductivo, en la actualidad en Latinoamérica un 16% de las parejas sometidas a FIV tienen como categoría diagnóstica principal un factor masculino y del total de procedimientos de reproducción asistida, incluyendo el ICSI, un 44% de los procedimientos tiene como diagnóstico principal una oligoastenozoospermia severa (Zegers-Hochschild & Prado, 1996).

Cuando la concentración de espermatozoides móviles contenidos en el semen es insuficiente para interactuar eficientemente con el ovocito en la trompa de Falopio (con capacidad de fecundarlo), el proveer a los gametos de un espacio reducido que permita una interacción eficiente y prolongada facilita la fecundación. Esto se logra obteniendo del ovario los ovocitos maduros mediante aspiración folicular guiada con ultrasonido transvaginal y coincubándolos con espermatozoides precapacitados. La coincubación se realiza en un medio de cultivo que simula el flui-

do oviductal y en una incubadora que reproduce las condiciones físicas de la mujer. Las condiciones ambientales de la trompa son reproducibles, ya que la fecundación y los primeros estadios de desarrollo se llevan a cabo en el fluido oviductal, sin contacto directo con el epitelio tubárico, de tal manera que al reproducir el fluido tubárico se simulan las condiciones ambientales donde naturalmente ocurre este evento. La fecundación es evidenciable luego de aproximadamente 12 horas de coincubación por la presencia en el interior del óvulo de los pronúcleos masculino y femenino. Los embriones resultantes son transferidos al útero o a la trompa 24 a 48 horas más tarde. Así, el embrión continúa su desarrollo en el fluido uterino hasta la etapa de blastocisto en que adquiere la capacidad de implantación.

La probabilidad de embarazo en la FIV es el resultado de una serie de factores biológicos tales como la textura y el grosor endometrial, capacidad fecundante de los espermatozoides y calidad ovocitaria. Sin embargo, los dos factores más gravitantes en los resultados son la edad de la mujer y el número de embriones transferidos. Si a una mujer menor de 35 años se le transfiere un embrión, la tasa de embarazo es un 11% y aumenta a 27 o 36% al transferir tres o cuatro embriones, respectivamente (Zegers-Hochschild & Prado, 1996). A medida que se aumenta el número de embriones transferidos la tasa de embarazo puede llegar hasta un 42%, sin embargo, ello debe compensarse con los severos riesgos derivados de la multigestación extrema (trillizos, cuádruples o más) que aumenta de un 0.7% al transferir tres embriones a un 10% al transferir más de cuatro (World Collaborative Report in *in vitro* Fertilization Preliminary Data for 1995, 1997).

Esta aparente ineficiencia reproductiva es el resultado de una realidad biológica incambiable. Si se obtienen ovocitos en ciclos espontáneos de mujeres menores de 35 años, el 28% de ellos tiene alteraciones cromosómicas que si bien permiten la fecundación no tienen posibilidad de desarrollo posterior una vez fecundados. En mujeres mayores de 38 años estas alteraciones se encuentran en 48% de los ovocitos (Battaglia *et al.*, 1996). Por otra parte, de los ovocitos fecundados *in vitro* que logran desarrollo hasta la etapa de cuatro células, no más del 30% llegarán a blastocisto. A esta detención del desarrollo preimplantacional deben sumarse las pérdidas posimplantacionales. Todo lo anterior lleva a una sobrevida embrionaria que no supera el 25% de los ovocitos expuestos al proceso reproductivo (Edwards, 1986; Gill, 1997).

En casos con factor masculino severo existe una baja predictibilidad en las tasas de fecundación *in vitro*, lo que hace necesario inseminar un número mayor de ovocitos. Ello genera en el equipo profesional y en los pacientes, dilemas que no son fáciles de resolver y que tienen que ver con el riesgo de multigestación extrema al transferir un número elevado de embriones, sobre todo en mujeres jóvenes. Este dilema puede resolverse de tres maneras: 1) Inseminando un número elevado de ovocitos y transfiriendo un número limitado de embriones, criopreservando el resto para ser transferidos en un tiempo diferido. Ésta es la práctica habitual en la mayor parte del mundo. 2) Eliminar el exceso de embriones (más de cuatro) y transferir un número reducido de ellos. No tengo conocimiento que esto sea aplicado en centros de reproducción asistida en la actualidad. 3) Inseminar un número restringido de ovocitos (el mismo número que uno desearía transferir en estado embrionario).

En factores masculinos severos la falta de predictibilidad en la fecundación hace que este camino sea muy poco eficiente, debiendo el paciente asumir luego de un alto costo una probabilidad de embarazo inaceptablemente baja si la tasa de fecundación ha sido menor de la esperada.

Asumiendo que tanto los pacientes como los médicos y biólogos son personas respetuosas de las diferentes formas de vida, pero que se diferencian unos de otros en la manera como expresan ese respeto, las decisiones que se tomen respecto a qué hacer con los estados iniciales del desarrollo dependerán de la concepción filosófica o, al menos, del acuerdo al que se llegue en relación al estatus del cigoto y del embrión preimplantacional.

A continuación argumentaré en relación a los dos postulados que se han discutido en el Parlamento chileno en relación a los inicios de la persona humana y que tiene relación con la forma de respeto que la ley debe garantizar. Es importante recordar que nuestra Constitución está llamada a proteger a las personas nacidas y a los que están por nacer. La definición de quienes son aquéllos que están por nacer cobra real importancia. Es en esta materia donde existe mayor divergencia de opiniones. Recientemente, una comisión conjunta de salud y constitución del Senado propuso que desde la fusión de las membranas gaméticas se está frente a un ser humano merecedor de respeto al igual que una persona nacida.

CON LA FUSIÓN DE LAS MEMBRANAS GAMÉTICAS
SE INICIA UN NUEVO INDIVIDUO HUMANO

Toda persona actual o en potencia requiere al menos de individualidad y de unidad, es decir, que en sí misma esté

contenida toda la información y la capacidad para actualizarse como persona. Con la fusión de las membranas gaméticas y hasta la formación de los pronúcleos existe la potencialidad de convertirse en un individuo humano. Previo a la singamia se está frente a una célula que contiene dos individuos (no humanos) genética y ontológicamente únicos. El espermatozoide y el ovocito, que son agentes del proceso generativo de la vida humana, carecen de continuidad, ya que deben morir como tales; incluso su genoma desaparecerá para contribuir a otro diferente y que tiene la potencialidad de actualizarse como una persona. Cuando se juntan dos moléculas de hidrógeno y una de oxígeno se produce agua. Sería un error considerar que tanto el hidrógeno como el oxígeno son agua en potencia.

Aceptar la argumentación que desde la fusión o la penetración espermática se ha puesto en marcha un proceso irreversible y por ese solo hecho es merecedor de la misma forma de respeto con que se trata a un embrión, sería equivalente a reducir al ser humano a un proceso. El individuo humano es el sujeto o substancia de un proceso de vida y no un mero proceso en sí mismo. El acento de la argumentación debe situarse en definir la substancia o sujeto capaz de actualizarse a través de un proceso vital. Por cierto, dicha sustancia no existe previo a la singamia.

CON LA SINGAMIA SE INICIA UN NUEVO INDIVIDUO HUMANO

Una vez completada la fecundación entre dos células haploides para dar origen a una célula diploide (cigoto), se inicia la individuación. Esta célula altamente compleja, está dotada de su propia individualidad genética y

ontológica que permanecerá incambiable a lo largo de todo su desarrollo. Todo lo que requiere este individuo, a través de su proceso vital, es actualizar (expresar) la información que ya está contenida en su genoma único e incambiable. Visto así, no parecen haber dudas que el individuo humano en potencia se inicia con el cigoto, una vez completada la fecundación. Sin embargo, ello puede ser refutado desde las siguientes perspectivas:

1. Desde la etapa de cigoto hasta el embrión de cuatro células, la información genética contenida en los cromosomas no es capaz, entre otras cosas, de sintetizar su propio mRNA, pues para ello utiliza la maquinaria biosintética contenida en el ovocito. Por lo tanto, no es autónomo, unitario e independiente genéticamente de sus agentes causales. Para contradecir esta argumentación bastaría con recurrir a la situación del trasplante de órganos. El órgano trasplantado mantiene su propia maquinaria biosintética, sin que por ello la persona trasplantada pierda individualidad genética u ontológica. A medida que pasa el tiempo, el mRNA propio del donante se desintegra hasta que el órgano trasplantado forma parte integral del receptor. La transitoriedad del proceso referido anteriormente no parece ser un argumento suficientemente sólido en contra de la tesis del individuo humano desde la fecundación.

2. El individuo humano es el resultado de un genoma y de la expresión génica. Si bien esta afirmación no contradice el establecimiento de la individualidad genética una vez completada la fecundación, ella está en contra de situar la individualidad ontológica en la etapa de cigoto. En la etapa de blastocisto, todas las células contienen el mismo genoma; sin embargo, no todas formarán parte del

mismo proceso vital. Al hacer una biopsia de las vellosidades coriales para diagnóstico genético prenatal, se está puncionando un tejido cuyos cromosomas son exactamente iguales a los del embrión, pero sería un error decir que se está puncionando un embrión o un feto. Según esta línea de pensamiento, la individualidad ontológica no debiera establecerse sino hasta cierto grado de especialización (o expresión genética) que se lograría en algún momento entre la etapa de blastocisto y la aparición de la hendidura neural, a los 15 días de la fecundación.

3. Si en los primeros quince días de desarrollo la masa celular interna se divide para formar gemelos con la misma identidad genética, no significa que compartan una misma identidad ontológica. Un individuo humano no puede, por sí sólo, dar origen a dos personas ontológicamente diferentes. El cigoto, por lo tanto, no puede ser el individuo ontológico, originario de los otros dos. Así vista, la individualidad ontológica no podría establecerse previo a la aparición de la hendidura neural. Sin embargo, si se considera que la ontología de un individuo se va construyendo paulatinamente a lo largo de su existencia, las innumerables transformaciones (incluyendo la posibilidad de gemelación), no son otra cosa que las expresiones de azar a la que estamos expuestos, dada una determinada constitución genética, único elemento inmutable en nuestra existencia.

Sin pretender decir una verdad absoluta, las argumentaciones dadas anteriormente me hacen actuar en el entendido que, desde completada la fecundación, se está frente a una persona en potencia. Queda sólo por decidir si el respeto debido a una persona en potencia debe expresarse de la misma manera que frente a una persona real.

Hace poco tiempo, la comunidad se vio afectada por el desecho de tres mil embriones preimplantacionales en el Reino Unido. Como consecuencia de ese hecho, ningún gobierno le cerró sus sedes diplomáticas y en realidad la consternación mundial duró poco tiempo; ¡qué diferente hubiera sido si los muertos hubieran sido niños y niñas! El principio ético de no maleficencia parece aplicarse de manera diferente en una persona en potencia que en una persona real. Matar a una persona nacida es un crimen castigado por toda ley humana, existe universalidad en el principio ético que protege la vida de las personas nacidas. Con un embrión (persona en potencia) no existen leyes aceptadas universalmente, el aborto legal es una expresión de ello. Lo que rige allí, son principios flexibles que se aplican al interior de cada individuo o comunidad de individuos, en que prima el respeto por las divergencias. Por cierto el embrión no es nunca consultado.

Respetando la diversidad existente en la aplicación del principio de no maleficencia, es mi creencia y la del grupo de trabajo al que pertenezco, que el embrión humano debe ser protegido desde los primeros instantes de su existencia unicelular (cigoto). La manera de expresar dicho respeto es procurando por todos los medios con que cuenta la ciencia, que éste continúe su desarrollo en su progenitora acorde a las potencialidades que le otorga su propia individualidad. Ello implica la transferencia al útero materno, ya sea en forma inmediata o diferida por criopreservación. De lo anterior pueden desprenderse las siguientes conclusiones:

- Independientemente de la autorización otorgada por

los progenitores, no deben efectuarse investigaciones en embriones preimplantacionales que no vayan en directo beneficio de ellos mismos o que generen riesgos para su futuro desarrollo.

- El estatus propio del embrión preimplantacional debe respetarse (mientras esté al cuidado de terceros), incluso por sobre la voluntad de sus progenitores. Ello significa que aunque los progenitores expresen la voluntad de desecharlos, el centro médico respetará el estatus propio del embrión y su derecho a vivir.
- Los progenitores que han firmado consentimientos para criopreservación de embriones, deben acceder a donarlos en caso que ellos no los deseen. El proceso de donación y adopción de embriones sigue un principio semejante a la adopción de personas nacidas.

Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

Esta tecnología se aplica en parejas infértiles en que el semen no contiene espermatozoides o éstos son incapaces de fecundar un ovocito. El procedimiento consiste en inyectar un espermatozoide al interior de un ovocito en Metafase II. Para ello se utiliza un microscopio invertido, equipado con manipuladores hidráulicos que permiten la ejecución de finos y precisos movimientos. Luego de haber denudado el complejo cúmulo-corona-ovocito de sus envolturas externas, incluyendo la extracción enzimática de la corona con hialuronidasa, el ovocito es sostenido con una pipeta roma mediante presión negativa. Por el otro extremo del gameto y mediante una microscópica aguja se inyecta al interior del citoplasma un

espermatozoide que puede haber sido extraído del semen, directamente del epidídimo (Liu *et al.*, 1994) o incluso de los túbulos seminíferos en el parénquima testicular (Devroy *et al.*, 1994). Es sorprendente que un espermatozoide se comporte como un virus, es decir, una vez introducido al interior del ovocito es este último quien estimula al espermatozoide a decondensar su cromatina y formar el pronúcleo masculino. Parece ser que su estructura, con toda su complejidad, sólo le sirve para llegar al sitio de fecundación (la trompa), y penetrar las membranas del ovocito.

Desde hace muchos años se ha sostenido la hipótesis que espermatozoides con alteraciones en su morfología carecen de capacidad fecundante o tienen alteraciones cromosómicas incompatibles con la fecundación o desarrollo posterior. Los resultados con ICSI hacen pensar que la morfología espermática no se traduce necesariamente en capacidad generativa del gameto. Esta tecnología reproductiva ha permitido el nacimiento de más de cinco mil personas. Las tasas de malformaciones en nacidos de ICSI son exactamente las mismas que en FIV/TE y en la población general (entre un 2 y un 2.5%), pero el número de niños estudiados es aún pequeño si se compara con más de cien mil niños nacidos de FIV/TE y de los millones de nacidos por reproducción espontánea. Si bien esta tecnología ha hecho posible que muchos hombres puedan ser progenitores aun en condiciones de azoospermia por patología obstructiva o fallas testiculares, en la generación de una nueva vida se utilizan espermatozoides que nunca tuvieron destino reproductivo. Alteraciones genéticas presentes en el hombre serán transmitidas directamente a su descendencia (deleción, traslocación e inversión de cromosomas).

Algunas publicaciones reportan una alta incidencia de alteraciones cromosómicas en nacidos de ICSI, aun cuando los estudios cromosómicos en la sangre periférica del padre demuestran normalidad. Alteraciones en la espermatogénesis con frecuencia se asocian a alteraciones en los cromosomas sexuales (mosaicos 46XY / 47XXY), sólo detectables directamente en los espermatozoides. Más aun, algunas formas de agenesia del conducto deferente se asocian a defectos en el gen responsable de la enfermedad fibroquística. En estos casos, la descendencia no sólo hereda el defecto genético de su progenitor; además puede ser portador o manifestar una severa enfermedad que limitará su calidad y expectativas de vida.

La velocidad con que hoy en día se implementan nuevos procedimientos terapéuticos debe hacernos reflexionar sobre la seguridad que reportan esos avances. Sin duda, la intención de los científicos es tratar a personas enfermas y resolver problemas de salud reproductiva. Sin embargo, muchos de los procedimientos actuales no han sido sometidos a la rigurosidad de otras investigaciones dirigidas a personas. Un caso concreto es el ICSI, que se implementó en personas sin haberse efectuado los estudios en animales, previo a ofrecerlo a parejas infértiles. Esto es especialmente serio, puesto que los potenciales beneficiarios de estos avances superarán en el tiempo a sus inventores y por cierto a los progenitores que les dieron su origen. Los futuros padres deben estar informados de los potenciales riesgos a los que están sometidos sus hijos. Sin embargo, ¿tienen ellos el derecho a decidir sobre vidas que aún no existen y que tendrán caminos propios, independientes de ellos mismos? Existen al menos dos preguntas que contestar y para las cuales no existe res-

puesta definitiva. Frente a la aplicación de ICSI con espermatozoides potencialmente defectuosos, ¿quién tiene el derecho a decidir, los pacientes o el equipo médico? Si la decisión es de los pacientes, ¿obliga ello al equipo médico y a los biólogos a actuar de acuerdo a la voluntad de los pacientes? o ¿tienen éstos el derecho a abstenerse cuando estiman que los riesgos para la descendencia superan los beneficios para el paciente? Lo que está claro es que antes de optar por una decisión, los pacientes deben estar adecuadamente informados. Los formularios de consentimiento deben contener no sólo aquello que se conoce, sino que además debe quedar explícito lo que no se sabe y que puede afectarlos a ellos y a su descendencia. Ello incluye la posibilidad que la descendencia herede los mismos errores cromosómicos que su progenitor masculino, que comparta su misma causa de infertilidad y que, sumado a ello, tenga alteraciones en los cromosomas sexuales que no aparecen en el fenotipo de su padre.

Criopreservación de espermatozoides

La criobiología ha permitido la preservación de semen por tiempos prolongados (al menos 10 años) manteniendo éstos sus capacidades fecundantes una vez descongelados. La tecnología utilizada es relativamente simple y consiste en adicionar al semen o a los espermatozoides separados en medios de cultivo, un crioprotector que permita la congelación celular sin entrada de líquido al interior de la célula. Existen diversos protocolos de congelación que se diferencian en el tipo de crioprotector y en la velocidad de congelación. Una vez efectuada la congelación, el semen es almacenado a -160°C en nitrógeno líquido. También

existen varios protocolos de descongelación, diferenciándose unos de otros en la velocidad de retorno a la temperatura ambiente.

La criopreservación espermática se utiliza en tres condiciones clínicas: 1) en pacientes con oligospermia severa en que se desea concentrar un "pool" de espermatozoides que puedan ser utilizados en técnicas de reproducción asistida. 2) en pacientes que verán afectada su fecundidad como consecuencia de tratamientos de cáncer. Por ejemplo previo a orquiectomía por cáncer testicular, radioterapia y quimioterapia, etc. 3) en programas de donación de espermatozoides.

En la práctica médica no existen dilemas éticos en la criopreservación de espermatozoides en pacientes infértiles con oligospermia severa excepto por los derivados de la información que deben recibir éstos, respecto de la eficiencia y de las expectativas generadas con el procedimiento. Los pacientes deben saber que la sobrevivencia espermática poscongelación de gametos alterados es pobre y por ello el procedimiento no garantiza eficiencia reproductiva. Una práctica útil es descongelar una alícuota de inmediato con objeto de aconsejar al paciente sobre su futuro reproductivo. Lo mismo es aplicable en casos de congelación previo a terapias por cáncer, ya que al menos en casos de neoplasia testicular, las características seminales están alteradas. Es importante recordar que la tecnología reproductiva moderna, especialmente el ICSI, permite usar espermatozoides inmóviles con resultados adecuados en términos de fecundación y embarazos.

Especial consideración merece la inseminación *pos mortem* (Zegers-Hochschild, 1997), que consiste en inse-

minar a una mujer recientemente viuda con el semen de su difunto esposo. En las formas de consentimiento que deben firmar los pacientes que participan del programa nacional de criopreservación para pacientes con cáncer (PRONAC) y que opera en Clínica Las Condes, está explicitado que el semen no podrá ser utilizado por la esposa con fines reproductivos después de la muerte de su esposo. Las razones para operar de esta manera son las siguientes:

- Los tratamientos de infertilidad están dirigidos a parejas heterosexuales infértiles.
- El objetivo de los tratamientos de infertilidad es hacer posible que un hombre y una mujer sean padres y madres.
- Una mujer cuyo marido ha muerto no es una mujer infértil, es una mujer viuda.
- Si bien luego de la muerte los espermatozoides pueden mantener capacidad fecundante, un gameto por sí sólo jamás se constituirá en un padre.

Inseminación con semen de donante

Inseminación con donante es cuando el fluido seminal de un tercero es utilizado para inseminar a la pareja de un hombre que es infértil con el propósito que ésta se embarace. La pareja masculina que es infértil, se compromete a asumir la paternidad del producto de la concepción.

Consideraciones generales

Los tratamientos médicos que utilizan la donación de gametos, no son tratamientos de infertilidad. De hecho con estos tratamientos no se logra que una mujer o un hombre que carece de gametos, los tengan luego del tratamiento. Las terapias médicas en estos casos están destinadas a hacer posible la maternidad y paternidad en una pareja heterosexual. Complementario a ello, están destinados a hacer posible que el futuro hijo sea parido por quien ha expresado la voluntad de constituirse en su futura madre, independientemente de sus diferencias genéticas.

Progenitores son los individuos que aportan la información genética contenida en los gametos. La maternidad y la paternidad por otra parte no están necesariamente ligadas a la progenitura. Si así fuera, el amor maternal o paternal podría establecerse solamente con los niños que comparten una identidad genética directa, es decir, sólo con sus progenitores. Por otra parte, si el amor maternal o paternal se transmitiese genéticamente, un progenitor estaría determinado irremediablemente a expresar amor paternal o maternal sólo a aquellos niños con los que está unido por la transferencia de sus genes. Como ambas situaciones no son reales, es razonable suponer que no existe un gen que transmita el amor maternal o paternal y que el único puente capaz de establecer relaciones parenterales y de pertenencia como hijo, está mediado por un puente de amor y por la voluntad de ser padre, madre e hijo. La medicina reproductiva nos enseña que la tasa acumulativa de embarazo es la misma en procedimientos de inseminación con semen de donante que en parejas normales. Por otra parte, el útero de una mujer que carece de gametos,

adecuadamente preparado, es más acogedor para recibir un embrión con el que no comparte genes que con aquel que deriva de sus propios gametos. En general las tasas de implantación (números de sacos gestacionales/números de *concepti* transferidos) es mayor en la fertilización *in vitro* con óvulos de donante que con los propios. De esta manera, la naturaleza nos demuestra que nuestra biología está preparada para acogernos como hijos de una manera mucho más amplia que nuestro concepto de madre, padre e hijo mediado exclusivamente a través de la genética.

Con frecuencia se habla de paternidad y maternidad biológica para referirse a los que aportan los genes y social para referirse a los que se comportan como tales. Me parece más acertado referirse a progenitores en el primer caso y a padres y madres propiamente tales respecto de aquéllos que asumen tal carácter social (Consenso Latinoamericano en Aspectos Ético-legales de la Reproducción Asistida, 1996). Habitualmente, los progenitores y los padres son uno solo, pero ambas situaciones pueden disociarse y la adopción de gametos representa, al igual que la adopción de un niño, un legítimo vínculo para establecer relaciones parenterales.

Consideraciones específicas

Las regulaciones específicas varían en diferentes culturas: están prohibidas en el mundo musulmán, son aceptadas con ciertas regulaciones en los judíos y aun en Europa existen sustanciales diferencias en el acceso a semen de donantes entre países tales como Alemania y Francia. Los centros de reproducción asistida de Latinoamérica elaboraron en 1995 un documento de consenso que establece

recomendaciones en la aplicación de procedimientos de reproducción asistida, incluida la donación de gametos. A continuación resumiré los acuerdos expresados en ese documento.

Existe consenso en que cada centro debe guardar un registro confidencial de la naturaleza de los donantes, receptores y de los nacidos. Existe consenso también que la donación debe ser gratuita, sin que por ello se niegue el uso de alguna forma de compensación por concepto de traslado o ausencia laboral, etc. La identidad de los donantes no debe ser jamás revelada, ni a los futuros padres, ni a los nacidos de los procesos de donación. Es responsabilidad de los padres, si así lo desean, el instruir a sus hijos respecto de la adopción de gametos. Existen excepciones al requerimiento de anonimato. Ello ocurre cuando los receptores, de común acuerdo con un familiar, deciden la donación y adopción de gametos de un familiar conocido. En estos casos, el anonimato se refiere exclusivamente a los hijos y la decisión es enteramente de los padres y de su relación con él o los progenitores.

Existe consenso también, en que toda pareja que se dispone a adoptar gametos debe ser previamente evaluada por especialistas del área psicosocial, con experiencia en estos procedimientos o en la adopción de personas nacidas. Respecto de las regulaciones técnicas para la selección de donantes y lo relativo al procesamiento de gametos, existen numerosas directivas que en general son aplicadas por la gran mayoría de los centros.

Es condición fundamental que la pareja masculina que es infértil exprese formalmente su decisión de asumir las responsabilidades sociales y legales inherentes a la paternidad del niño. Debe quedar explícito en el documento de

consentimiento que el hombre no podrá impugnar su paternidad durante la gestación o después del nacimiento del niño.

Consideraciones finales

El vertiginoso desarrollo de la tecnología reproductiva moderna amenaza con transformar una medicina dirigida a personas en una tecnología dirigida a gametos. Es fundamental que el hombre se mantenga como el protagonista principal y el objetivo único del proceso procreativo. Si esta perspectiva se pierde, tanto hombres como mujeres se pueden ver sobrepasados por la tecnología, perdiendo la actividad conyugal su máspreciado sentido, a reproducción. La andrología moderna está llamada a efectuar drásticos cambios en su práctica y en su aprendizaje. Está llamada a considerar al hombre en su dimensión física y social, permitiendo que incluso en aquellos casos en que la terapéutica médica es ineficiente, pueda el hombre ser un activo partícipe del proceso generativo de una vida. Si existe acuerdo en que deben efectuarse todos los esfuerzos de que dispone la ciencia para permitir que la procreación sea mediada por el coito, la andrología moderna debe destinar un enorme esfuerzo a la investigación en la prevención de factores causantes de infertilidad en el hombre y a estudiar las maneras de corregirlos.

BIBLIOGRAFÍA

ARRAU, J., BUSTOS, E., HOECKER, G., y RAMOS, A., *Biología de la Reproducción animal*, Editorial Andrés Bello, Santiago, Chile (1981).

BATTAGLIA, D.E., GOODWIN, P., KLEIN, N.A., y SOULES, M.R., "Influence of Maternal Age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women", en *Human Reproduction*, 11: 2217-22 (1996).

BUSTOS-OBREGÓN, E., COUROT, M., FLECHON, J.E., HOCHEREAU-DE-REVIERS, M.T. and HOLSTEIN, A.F. "Morphological appraisal of spermatogenesis. Spermatogenic process in mammals with particular reference to man", en *Andrología*, 7: 141-163 (1975).

BUSTOS-OBREGÓN, E. and RAMÍREZ, O., "Aging and testicular function in *Octodon degus*", en *Andrología*, 29: 319-326 (1997).

BUSTOS-OBREGÓN, E. and VALENZUELA, M., "Agropesticides and spermatogenic damage", en *Perspectives in Biology and Pathology of male reproduction*, C.F. Martínez y J. Regadera (Eds.), Churchill Livingstone, Londres (En prensa), 1997.

CARLSEN, E., GIVERCMAN, A., KEIDING, N., and SKAKKEBAEK, N.E., "Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years", en *Br. Med. J.*, 305: 609-613 (1992).

"Consenso latinoamericano en aspectos ético-legales de la reproducción asistida", en *Red Latinoamericana de Reproducción Asistida*, Santiago de Chile (1996).

DEYS, C.M. and POTTS, D.M., "Condoms and Things", en *Adv. Bios*, 10: 286-297 (1973).

DEVROY, P., LIU, J. and NAGY, Z., "Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection", en *Fert Steril*, 62: 639-41 (1994).

EDWARDS, R., "Causes of early embryonic loss in human pregnancy", en *Human Reproduction*, 1: 185-98 (1986).

FORESTA, C., ROSSATO, M., GAROLLA, A. y FERLIN, F., "Male infertility and ICSI: are there limits?", en *Human Reprod*, 11: 2347-48.

GILL, T.L., "Genetics of Reproduction and its evolutionary significance", en *Am. J. Reprod. Immunol.*, 38: 141-45 (1997).

LIU, J., LISSENS, W. and SILBER, S.J. (1994), "Birth after implantation diagnosis of the cystic fibrosis F508 mutation by PCR in human embryos resulting from ICSI with epididymal sperm", en *J. Am. Med. Assoc.*, 272: 1858-60 (1996).

LUTZ, D., "No conception", en *The Sciences*, 36: 12-15 (1996).

MAHLSTEDT, P.P., "The psychological component of infertility", *Fertil Steril*, 43: 335-46 (1985).

MAIKLE, A.W., MAZER, N.A., MOELLMER, J.F., STRINGHAM, J.D., TOLMAN, K.G. and SANDERS, S.W., "Enhanced transdermal allwien of testosterone accross nonscrotal skin produces physiological concentrations of testosterone and its metabolites in

hypogonadal men", en *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74: 623-628 (1992).

NIESCHLAG, E.N. and BEHRE, H.M., *Andrology. Male reproductive. Health and Dysfunction*, Springer, Berlin (1994).

PAUL, M., *Occupational and Environmental Reproductive Hazards*, William & Wilkins, Baltimore (USA), (1993).

POMEROL, J.M., y ARRONDO, J.C., *Práctica Andrológica*, Masson-Salvat, Barcelona (1994).

ROLF, C., and NIESCHLAG, E., "Senescence", en *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*, Ed. E. Nieschlag and H.M. Behre, Springer, Berlin (1997).

ROSENFELD, A., and FATHALLA, M.F., "Reproductive Physiology" (Vol. 1), Mastroianni, L. y Coutifans, C. Eds., en *The Parthenon Publishing Group*, New Jersey (USA), (1990).

SHORT, R.V., "Reproduction and human society", en *Reproduction in Mammals 5. Artificial control of Reproduction*, Ed. C.R. Austin & R.V. Short, Cambridge University Press, London (1972).

STARR, C., *Biology, Concepts and applications*, Wadsworth Publishing Co, Belmont, CA (USA), (1997).

TARLATZIS, I., and TARLATZIS, B.C., "Psychosocial impacts of infertility on Greek couples", en *Human Reproduction*, 8: 396-401 (1993).

THIBAUT, CH. LEVASSEUR, M.C. and HUNTER, R.A.F., *Reproduction in mammals and man*, Ellipses Ed., Paris (1993).

TOPPARI, J., LARSEN, J.C., and CHRISTIANSEN, P. *et al.*, "Male Reproductive Health and Environmental Xenoestrogens",

n *Environmental Health Perspectives*, 104 (Suppl.), 741-776 (1966).

WHO, *Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple*, Rowe, P.J., Comhaire, F.H., Hargreave, J.H. and MELLOWS, H.J., Cambridge University Press, Cambridge (UK) (1993).

World Collaborative Report on In Vitro Fertilization 'Preliminary Data for 1995', *Journal Assis Reprod Genet*, Vol. 4(5): 251-265 Supplement (1997).

EGERS-HOCHSCHILD, F., y PRADO, J., *Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida*, 1995, Santiago, Chile (1996).

EGERS-HOCHSCHILD, F., "Cultural diversity in attitudes towards intervention in Reproduction", en *Current Advances in Andrology*. Proceedings of the VIth International Congress of Andrology, Salzburg, Austria, May 25.29, pp. 411-417, 1997.

GLOSARIO

- ACROSOMA : Organelo del espermatozoide derivado de la zona de Golgi, cuyo papel es fundamental en la fecundación.
- ASPERMIA : Ausencia de eyaculado.
- ASTENOZOOSPERMIA : Menos del 25% de espermatozoides con motilidad traslativa rápida.
- AZOOSPERMIA : Ausencia de espermatozoides en el eyaculado.
- BARRERA HEMATOTESTICULAR : Barrera fisiológica debida a las uniones estrechas intercélulas de Sertoli.
- CÉLULAS DE LEYDIG : Células endocrinas (secretoras de testosterona) del intersticio testicular.
- CÉLULA DE SERTOLI : Célula somática intratubular.
- CRIPTORQUIDIA : Ausencia del testículo de la bolsa escrotal.
- ESPERMATIDA : Célula que representa la etapa post-meiótica y de citodiferenciación de la espermatogénesis.
- ESPERMATOCITO : Célula que representa la etapa meiótica de la espermatogénesis, en la que ocurre la reducción del número de cromosomas al conjunto haploide.

- NECROSPERMIA : Aumento sobre 50% del número de espermatozoides no viables.
- OLIGOZOOSPERMIA : Recuento espermático inferior a 20×10^6 por mm^3 de semen (con volumen seminal mínimo de 1ml).
- ÓVULO : Gameto femenino.
- PERITÚBULO : Región extratubular (por fuera de la membrana basal del tubo seminífero) que comprende las células mioides y sus productos intercelulares.
- REGULACIÓN AUTOCRINA : Factor liberado por una célula que regula la actividad de esa misma célula.
- REGULACIÓN PARACRINA : Regulación local entre células vecinas, independiente del control endocrino clásico.
- REGULACIÓN YUXTACRINA : Variedad de regulación paracrina que compromete a células topográficamente relacionadas.
- SÍNDROME DE KLINEFELTER : Anomalía genética del varón con cariotipo 47, XXY.
- TERATOZOOSPERMIA : Porcentaje mayor de 50% de formas anómalas (o menos del 14% de formas normales en el criterio de "morfología estricta" del espermatozoide).
- TESTÍCULO : Gónada masculina.
- VARICOCELE : Dilatación de una o más venas de los plexos pampiniformes (generalmente por reflujo venoso, más común a izquierda).

- VASECTOMÍA : Sección y ligadura del deferente (usualmente como método quirúrgico de anticoncepción masculina).
- XENOESTRÓGENO : Sustancia química contaminante ambiental de acción similar a los estrógenos.