

INTRODUCCIÓN A LA ANDROLOGÍA

SIMÓN MARINA

INSTITUTO DE REPRODUCCIÓN CEFER.

MIEMBRO FUNDADOR DE ANACER

www.institutocefer.com

info@institutocefer.com

**INTRODUCCIÓN A LA ANDROLOGÍA. (La reproducción es una lucha
contra la muerte)**

CONCEPCIONES PRECIENTÍFICAS.....

HITOS.....

DIAGNOSIS Y TERAPIA.....

NACE LA ANDROLOGÍA.....

SEMINOLOGÍA

ENDOCRINOLOGÍA.....

GENÉTICA

CIRUGÍA.....

BANCO DE SEMEN

REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

SEXOLOGÍA.....

ANTICONCEPCIÓN

CAMBIOS SOCIALES Y LEGALES

REFLEXIONES.....

BIBLIOGRAFÍA.....

CONCEPCIONES PRECIENTÍFICAS

La mayoría de pueblos primitivos asociaban la relación sexual con la gestación y el nacimiento pero desconocían el mecanismo de dicho proceso. Aristóteles hace unos 2500 años, creía que la reproducción se producía por un coagulo de sangre menstrual presente en el útero que era animado por un principio estimulante presente en el semen. Esta idea perduró (teoría vitalista) hasta 1650 en que W. Harvey tras numerosas observaciones en animales concluyó que no era un coagulo sino el óvulo el que era vitalizado por el fluido seminal, el "aura seminalis". Renier de Graaf identificó, erróneamente, el folículo con el óvulo en 1694. Fue amigo de Leeuwenhoek. A la teoría vitalista se opuso la teoría preformista (ovulista o espermatista) que defendía que el niño/a ya estaba preformado en el óvulo o en el espermatozoide (el homúnculo). Sólo tenía que crecer pero no formarse.

La esterilidad matrimonial se intentaba solucionar con ritos como los de Pan o de Priapo; cohabitar ante el santo; rogativas para la fecundidad. En el rito de Priapo se transportaba en un carro un falo enorme tirado por jóvenes cantantes llamados falóforos y se lanzaban higos, símbolo de la vulva.

Se atribuían virtudes generativas a hojas de nogal y castaño; a la mandrágora (manzana del amor); a la sandía machacada con leche de lactante (papiro de Kahum, 2160 antes de nuestra era); a comer criadillas...

HITOS.

ANTONI VAN LEEUWENHOEK. En un precioso pueblo holandés cerca de La Haya, Delft, (conocido por el pintor Vermeer) en el siglo XVII un comerciante de paños, Leeuwenhoek, se fabricaba microscopios monoculares para conocer la calidad textil. Sobre 1677 observó su semen y los espermatozoides que

denominó “animálculos”. Fueron los primeros ojos humanos que vieron espermatozoides. Sus observaciones y trabajos los envió a la Royal Society of London. Hasta unos 200 años después, década de 1870, los espermatozoides no se reconocieron como células reproductivas.

FRANZ VON LEYDIG. Zoólogo y anatomista alemán, nació y murió en Rothernburg-ob-Tauber (1821-1908). Enseñó en Tubinga y Bon. En 1850 describió las células intersticiales del testículo que llevan su nombre. Son las células que sintetizan testosterona, hormona que transforma al niño en hombre por sus múltiples acciones a nivel de pene, vesículas seminales, próstata, voz, libido, sistema piloso, etc. Fue homenajado por la Royal Society of London, la New York Academy Sciences y la Imperial Academy of St. Petesburg.

GREGORIO MENDEL. Este monje agustino en el huerto de su monasterio en Brno, actual Chequia, utilizó guisantes que fecundaba con polen de otras variedades. Anotaba cómo se transmitían determinados caracteres de generación en generación. Descubrió la herencia mendeliana y las leyes de Mendel. La fibrosis quística tiene este tipo de herencia. Asombra que descubrimientos en guisantes publicados en 1865 sean válidos en la especie humana. Hasta 1900 no se reconoció su trascendencia.

ENRICO SERTOLI. Nació en Sandrino un pueblecito italiano de la Valtellina cercano a la frontera suiza. En 1865, a los 23 años, publicó la descripción de las “células ramificadas” del testículo que conocemos como células de Sertoli. En 1878 describió la espermatogénesis. Demostró que los espermatozoides no proceden de las “células ramificadas” y que las espermátides se transforman en espermatozoides. En 1886, en su último trabajo sobre el testículo, demostró

que había división celular en las espermatogonias y espermatocitos pero no en las “células ramificadas”.

THOMAS HUNT MORGAN. Trabajó con la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) en la universidad neoyorquina de Columbia. Entre los años 1910 y 1916 observó rasgos mutantes (ojos blancos en vez de rojos). Consiguió un grupo de moscas mutantes y las entrecruzó entre si y con otras de ojos rojos, no mutantes, y estudió cómo se heredaba la mutación. La mutación afectaba a un gen específico asociado al cromosoma X. Se heredaba según el sexo. Si el macho era el mutante, sus descendientes machos no presentaban la mutación. Sus descendientes hembras tampoco pero la transmitían al 50 % de sus descendientes macho. Es la herencia ligada al sexo. Este tipo de herencia se da en la hemofilia. Se dice que lo que vale para el *E.coli* vale para el elefante. En 1933 le dieron el premio Nobel.

TABLA I: OTROS DESCUBRIMIENTOS DESTACABLES

AÑO	AUTOR	HECHO
1883	E. Van Beneden	Describe la meiosis y observa una reducción del número de cromosomas
1890	A.Weismann	Argumenta que la meiosis ha de constar de dos divisiones, una de ellas reduccional que justifique la herencia biparental y que mantenga constante el número de cromosomas.
1900	T.H.Montgomery, Jr	Descubre que durante la meiosis los cromosomas homólogos se aparean
1902-1906	W. Bateson	Introduce los términos alelo, homocigótico, heterocigótico y genético
1909	F.A. Janssens	Publica figuras de entrecruzamiento entre pares de cromosomas homólogos: quiasmas
1944	O.Avery, M. McCarty y C. MacLeod	Establecen que el DNA es el material genético
1953	J.D. Watson y F.H.C. Crick	Publican el modelo de doble hélice del DNA. Se inicia la genética molecular.

DIAGNOSIS Y TERAPIA. Hasta los años 70 de la pasada centuria los métodos diagnósticos de la esterilidad masculina se limitaban al seminograma, estudio bacteriológico, bioquímica del plasma seminal, autoanticuerpos antiespermáticos, deferentovesiculografía, exploración escrotal, histopatología testicular y cromatina de Barr (es un X condensado). El estudio de gonadotrofinas (Gn) se hacía por métodos biológicos.

Los tratamientos disponibles eran escasos y poco eficaces. Antibióticos, corticoides si se detectaban autoanticuerpos antiespermáticos; cirugía desobstructiva de la vía seminal. En las agenesias de deferentes se formaba un espermatocele artificial y de él se extraían espermatozoides para inseminación. La varicocelectomía era un tratamiento frecuente sin una base fisiopatológica demostrada. La histopatología testicular permitía afirmar un pronóstico desfavorable en azoospermias no obstructivas debidas a síndrome de Klinefelter; de solo células de Sertoli; de bloqueo madurativo completo a nivel de espermatocono. No se disponía de gonadotrofinas, microcirugía, ni fecundación in vitro. Con frecuencia la pareja tenía dos opciones: adopción o resignación.

El uso de anticonceptivos, entre ellos la vasectomía, era ilegal. Los conocimientos epidemiológicos y fisiopatológicos de la sexualidad humana eran muy escasos y con frecuencia tendenciosos por la ideología del autor. La homosexualidad era una enfermedad psiquiátrica y un delito. El estudio andrológico estaba disperso entre varias especialidades médicas.

NACE LA ANDROLOGIA. En los años 70 se organiza un núcleo de prestigiosas figuras internacionales: Mancini, McLeod, Steinberger, Eliasson, Schoysman,... aglutinadas por el Dr. Pomerol de la Fundación Puigvert. De ahí

surge la organización del primer Congreso Internacional de Andrología celebrado en Barcelona en 1971. Se forma la sociedad Internacional de Andrología y se inicia la edición de revistas internacionales de andrología. La OMS define que la Andrología trata de la salud reproductiva masculina. En los Estatutos de la Academia Europea de Andrología de 1992 se define la Andrología como la rama de la ciencia y de la medicina que trata de la función reproductiva del hombre en condiciones fisiológicas y patológicas. Expondremos brevemente los avances tanto diagnósticos como terapéuticos en los diversos campos de la andrología desde los años de su nacimiento, década de los 70, hasta nuestros días.

SEMINOLOGIA. El estudio del plasma era ya antes de los años 70 bastante extenso gracias entre otros a los trabajos de T.Mann, quien efectuó estudio comparativo de eyaculados en distintas especies animales. Son trabajos clásicos y vigentes. En la década de los 70 se dio un fuerte impulso al conocimiento de la función del epididimo. Recordemos que el epidídimo (significa sobre el dídimo ó gemelo sinónimo de testículo en griego) es un conducto fino y tortuoso que estirado alcanza unos 6 metros y donde los espermatozoides permanecen unos 21 días. Su función es de maduración y almacenaje espermáticos. En él los espermatozoides adquieren movilidad y capacidad fecundante. Entre los investigadores de la función epididimaria han destacado J.M. Bedford, G.W. Cooper, R. Yanagimachi, P. Soupart, M.C. OrgebinCrist y B.P.Setchell.

A nivel clínico se puede medir glicerilfosforilcolina, inositol y carnitina para conocer la función epididimaria. Su utilidad práctica actual es escasa.

El estudio espermático con microscopio electrónico de transmisión (MET) informó sobre alteraciones ultraestructurales del axonema (dobletes con fórmula 9+0; ausencia de brazos de dineína); de las mitocondrias (ausentes o sin crestas, donde se localizan las enzimas del ciclo de Krebs); del centriolo; del núcleo (descondensado, vacuolado); o del acrosoma (ausencia como en la globozoospermia). Destacaron en el estudio espermático con MET: D.W. Fawcett en Boston. En 1956 describió la estructura del complejo sinapstinémico en espermátocitos en profase I. B. Baccetti en Siena; B. Afelius en Estocolmo; M.H. Burgos y H. Chemes en Buenos Aires; A.F. Holstein en Hamburgo y J. Bargalló en Barcelona, con cuya colaboración efectuamos más de 500 estudios de MET en hombres estériles.

ENDOCRINOLOGIA. En la determinación de Gn se pasó de métodos biológicos al radioinmunoensayo (RIA), ELISA y quimioluminiscencia.

A nivel fisiológico A.V. Schally aisló de más de 1000 hipotálamos de cerdo un único polipéptido, denominado GnRH, que induce la síntesis y liberación de las dos gonadotropinas adenohipofisarias. De ahí derivaron los descubrimientos de agonistas y antagonistas de GnRH. Recibió el premio Nobel en 1977.

Los estudios de paracrinia a nivel testicular de B.P. Setchell y del matrimonio Steinberger arrojaron luz en la interacción de células de Leydig, peritubulares, células de Sertoli y germinales. Las células de Sertoli tienen receptores de FSH y testosterona (T). La concentración de T en el túbulo seminífero es 20 veces superior a la detectada en sangre periférica. La T pasa fácilmente al interior de los túbulos y se une a la proteína ABP sintetizada por las células sertolianas. La T se aromatiza a DHT (dihidrotestosterona) por acción de la enzima 5 alfa reductasa. El paso inverso de DHT a T no se da. A su vez las células de Sertoli

por acción de la aromatasa transforman la T en estradiol. La concentración de éste es 50 veces más elevada en la vena espermática que en sangre periférica.

Las Gn se han obtenido de suero de yegua gestante (PMS); de hipófisis de cadáveres humanos (HPG); de orina de mujer gestante (hCG); ó de orina de mujer menopáusica (hMG). Las Gn actuales son recombinantes: rFSH, rLH, rhCG.

GENÉTICA. La andrología es en gran medida una especialidad de la genética. La incidencia de alteraciones cromosómicas en varones infértiles es del 12,6% frente al 0,6% de la población control. Reproducirse es transmitir información genética agrupada en 23 cromosomas. Previamente se ha producido en la meiosis la recombinación genética, intercambio de genes entre cromosomas homólogos heredados del padre y de la madre dando lugar a variabilidad genética de los gametos. Las alteraciones cromosómicas y genéticas son la principal causa de esterilidad masculina. El estudio de esterilidad masculina debe incluir sistemáticamente el cariotipo y el estudio de aneuploidias en espermatozoides (técnica de FISH); y si es preciso estudio meiótico en biopsia testicular. En el estudio de cromosomas meióticos destacó a nivel mundial J.Egozcue. Las cromosopatías alteran el recuento, movilidad y morfología o producen aneuploidias. Las alteraciones genéticas que afectan a la fertilidad son múltiples: S.de Kallman; S. de Morris; agenesia congénita bilateral de deferentes; ausencia de acrosoma; síndrome 9 + 0; microdeleciones del Y (Yq 11 – Yq 12), en las regiones AZFa, b, c y d que contienen genes necesarios para la espermatogénesis normal; USPAY, DBY, ZFK, RBMY, HSFY, DAZ, CDY1, BPY2, PRY, TTY. La presencia de mosaicismos donde no todos los

espermatozoides están afectados es frecuente. La técnica de IMSI permite seleccionar los espermatozoides mejores y el DGP los embriones no afectados.

CIRUGIA. El desarrollo de las técnicas micro-quirúrgicas mejoró claramente los resultados en las obstrucciones de conductos deferentes. Destacó en este campo S. Silber. En las obstrucciones a nivel de epidídimo los resultados son peores y han sido ampliamente superados por la FIV -ICSI.

BANCO DE SEMEN (BS). El funcionamiento del BS ha ido cambiando. Los estudios de selección de donantes se han ido ampliando con el cariotipo y FISH en espermatozoides, fibrosis quística, talasemias alfa y beta, VIH con el antígeno p24, hepatitis B y C, sífilis, citomegalovirus (IgG e IgM) y clamidias con PCR en orina. Se ha reducido enormemente la indicación del SB en mujer Rh negativa sensibilizada. Durante los primeros años de la pandemia de VIH se usaba SB para evitar contagiar a la mujer. A partir de 1992 el lavado de semen permitió el uso de semen propio lavado. Todas las azoospermias obstructivas y la mitad de las secretoras se benefician de la FIV-ICSI (actualmente IMSI) en vez de usar BS. Otra utilidad del banco de semen es la búsqueda de donantes no portadores de enfermedades genéticas autosómicas recesivas para mujeres portadoras de genopatías poco frecuentes. Por ejemplo en caso de mujer afecta de déficit de 21-hidroxilasa, gen CYP21A2 con incidencia 1/60. También se busca donante de semen que sea HPA-1a negativo en el caso de mujer negativa al HPA1 sensibilizada al antígeno HPA-1a con marido positivo homocigótico al citado gen. El hijo padece trombopenia congénita autoinmune. La frecuencia de esta genopatía es del 3%.

La congelación de espermatozoides ya capacitados que permite efectuar inseminación intrauterina directamente con el semen descongelado y la

selección de un donante seguro fértil son servicios que ofrecen algunos BS. La organización de una seroteca de los donantes añade un plus de seguridad y control al BS.

REPRODUCCIÓN ASISTIDA (RA). La tendencia general es hacer FIV-ICSI. Actualmente disponemos de la IMSI (Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection). Con la IMSI se observan los espermatozoides entre 6000 y 16.000 aumentos (depende del microscopio) en vez de los 200 – 400 aumentos habituales. La presencia de vacuolas nucleares observables a los aumentos de IMSI se ha relacionado con desnaturalización y/o fragmentación del DNA, aneuploidias y alteraciones del transcriptoma (mRNAs) presente en el espermatozoide. Se va correlacionando morfología y biología molecular.

Los incubadores se han ido reduciendo de tamaño con la idea de que contengan menor número de placas de cultivo embrionario. Con menor número de aperturas de la puerta se mantienen mejor las constantes de O₂, CO₂ y temperatura.

El embrioscopio permite fotografiar el embrión cada 15-20 minutos día y noche y obtener una información más precisa sobre el desarrollo del cigoto: plano de división celular y tiempos entre una división celular y la siguiente. Se puede seleccionar mejor el embrión para la transferencia; el más apto para producir gestación.

La conservación de los embriones sobrante mediante congelación lenta controlada por ordenador ha mejorado con la congelación rápida o vitrificación con una reducción importante del tiempo empleado, sin necesitar criocongeladores costosos y con mejora de los resultados.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL. La disfunción eréctil (DE) es otro de los grandes temas de la andrología. Sus causas son múltiples y consecuentemente también lo son sus tratamientos: psicológicos, hormonales, cirugía de la fuga venosa, microcirugía arterial, prótesis de pene rígidas, semirrígidas hasta llegar a las inflables. Uno de los avances más significativos en la DE han sido los inhibidores específicos de la PDE-5 (fosfodiesterasa tipo 5) administrados por vía oral: sildenafil, tadalafil y vardenafil. R.F. Furchgott, premio Nobel de 1998, descubrió el factor de relajación derivado del endotelio e identificado como óxido nítrico (NO). Este aumenta el nivel del cGMP (guanosin monofosfato cíclico) que dilata las arterias helicinales del pene. Los inhibidores de la PDE-5 hacen que el cGMP mantenga más tiempo su actividad y por tanto la erección.

SEXOLOGÍA. Al hombre como especie se le ha definido como “animal político” y “animal racional”. También como “animal sexual”. Los conocimientos epidemiológicos sobre prácticas sexuales se incrementaron con el informe de A.C.Kinsey, H. Masters y E. Johnson describieron las fases de la respuesta sexual. S. Kaplan profundizó en la fisiología de la respuesta sexual.

La sexualidad cambia con la edad. Las expectativas de vida en 1900 eran de 45 años y en la actualidad sobrepasan los 80. Con la edad disminuye la T libre, bioactiva, y aumenta la unida a la proteína SHBG. Aumenta la LH y FSH sobre todo a partir de los 70 años. También se ha notado disminución de DHEA, T₃, T₄ y GH. La frecuencia de coitos se reduce, la fase refractaria (periodo después del orgasmo en que no hay respuesta sexual) se alarga; y la fase orgásmica se acorta. El tratamiento con testosterona sólo debe prescribirse si se detecta su

déficit. Ver los trabajos de E. Nieschlag. La fertilidad se conserva pero las aneuploidias espermáticas se incrementan.

La homosexualidad se consideró enfermedad psiquiátrica hasta 1973 en que la Asociación Americana de Psiquiatría impulsada por Albert Freedman la retiró de la lista de enfermedades mentales. Goeth decía que la homosexualidad es tan antigua como la humanidad y por ello es natural. Prácticas homosexuales se han observado en más de 400 especies animales. Actualmente la homosexualidad se considera como una variante de la sexualidad.

ANTICONCEPCIÓN. Pocos avances han habido en el campo de la anticoncepción masculina. Siguen siendo el preservativo y la vasectomía los habitualmente utilizados. La congelación de semen previa a la operación, la eficacia de la vaso-vasostomía con microcirugía y la FIV-ICSI, han hecho que la esterilidad post vasectomía no sea irreversible.

La testosterona a dosis de 250mg cada 3-4 semanas (o una inyección cada 3 meses de 1000mg) inhibe la producción espermática al frenar la síntesis y liberación de LH y FSH y no disminuye la libido ni altera la erección.

La anticoncepción masculina tuvo una atención especial con la investigación sobre el gossipol, termolábil, extraído de semillas de algodón. El uso de aceite crudo de semilla de algodón provocó en China una epidemia de esterilidad masculina. En algunos hombres producía esterilidad irreversible e hipokaliemia. Se abandonó.

CAMBIOS SOCIALES Y LEGALES. El hombre colabora más en el estudio de fertilidad y la oculta menos. La aceptación del uso de semen de donante anónimo se ha incrementado. La sociedad actual no confunde ya disfunción eréctil con esterilidad. Entre los años 1950 y 2000 la homosexualidad se ha

despenalizado en diversos países, entre ellos España. La ONU en el 2008 llamó a despenalizarla en todo el mundo. El Vaticano se opuso. En el 2010 todavía 78 países la consideraban un delito. La tolerancia social de la homosexualidad y la equiparación legal de los derechos familiares y reproductivos de las parejas homosexuales (Ley 13/2005) ha permitido en España nuevas prácticas como la ROPA (Recepción de Óvulos de la Pareja) en la que una mujer aporta los óvulos y su pareja femenina gesta el embrión.

REFLEXIONES. Los tratamientos en andrología han de ser etiológicos o fisiopatológicos. No hay tratamientos sintomáticos. El gran grupo de causas de esterilidad lo forman las alteraciones cromosómicas y genéticas. No se puede ejercer una andrología moderna si no se presta especial atención a la genética. Una responsabilidad del andrólogo, ineludible, es evitar la transmisión de enfermedades genéticas. En enfermedades genéticas con herencia autosómica recesiva es crucial hacer cribaje de portadores sanos que acuden a la consulta andrológica.

El andrólogo debe prestar mayor atención a los efectos de múltiples sustancias tóxicas para la reproducción: mercurio, cadmio, ftalatos, insecticidas, plaguicida, drogas... Es una asignatura pendiente.

La andrología es especialmente compleja porque funciona en pareja. En temas como la esterilidad y habitualmente en la sexualidad se requieren dos personas. Pocas especialidades médicas tratan aspectos tan específicamente humanos como la reproducción y la sexualidad. La vida se sustenta en tres motores: hambre, sed y reproducción.

BIBLIOGRAFIA

1. Ford, B.J. The Leeuwenhoek Legacy .Biopress and Farrand Press, London, 1991.
2. Leydig, F.V. Zur Anatomie der Männlichen Geschlechtsorgane und Anldrüsen der Säugthiere. Zeitschrift für Wissenschaftliche Zoologie, 1850, 2: 1-57.
3. Carlson, E.A. Mendel's Legacy. The Origin of Classical Genetics. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York , 2004
4. Stertoli, E. Dell' esistenza di particolari cellule ramificate nei canalicoli seminiferi del testicolo umano. Morgagni, 1865; 7: 31-40.
5. Allen, G. Thomas Hunt Morgan: The Man and his Science. Princeton University Press, New Jersey, 1978.
6. Watson, J.D. and Crick, F. H.C. Molecular structure of Nucleic Acids. A structure of Deoxyribose Nucleic Acid. Nature, 1953, 171: 737-738.
7. Steptoe, P.C and Edwards, R.G. Birth after reimplantation of human embryo. Lancet, 1978; 2: 366 (Letter to Editor)
8. Palermo, G. D., Joris, H., Devroey, P. and Von Steirteghem, A.C. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet, 1992; 340: 17-18.
9. Schoysman, R., Vanderzwalmen, P., Nijs, M. et al. Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. Lancet, 1993; 342: 1237.
10. Handyside, A.H., Kontogianni, E., Hardy, K. et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryo sexed by Y-specific DNA amplification. Nature, 1990; 344 : 768-770.

