



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS DEL CONTROL DE LA FERTILIDAD

El control de la fertilidad puede lograrse si se alteran una o más de las diferentes etapas que deben cumplirse desde la producción de las células germinales, hasta que éstas llegan a contactar originando el huevo y éste se implanta en la cavidad uterina iniciando la gestación o embarazo.

Analizaremos sucesivamente en cada uno de los sexos estas posibilidades de control de la fertilidad.

En algunos puntos, como veremos oportunamente, al actuar sobre el organismo femenino, se modifican condiciones espermáticas que dificultan la concepción (alteración de la capacitación espermática) y en otras circunstancias, el control se logra al aprovechar condiciones fisiológicas de las células germinales consideradas simultáneamente (método del ritmo).

1. En el sexo femenino.

- 1.1 Un fenómeno fisiológico fundamental en la fertilidad es la normal producción de células germinales, la que al estar alterada, modificada o inhibida permite el objetivo en estudio; es decir, logrando la inhibición de la ovulación se controla la primera etapa del proceso reproductivo.

Con el fin de comprender este mecanismo de acción, se hace indispensable tener presente el control hormonal de la ovulación humana que se ha expuesto en capítulos precedentes. (Boletín del Hospital Clínico Nº 5, Diciembre 1972.).

Debe destacarse la importancia que juega en la maduración folicular, en la ovulación y, en general, en el desarrollo del ciclo ovulatorio, las gonadotropinas FSH y LH hipofisiarias; como éstas son producidas por efecto de la actividad hipotalámica mediante el factor liberador de ellas y como se establece un mecanismo de regulación funcional entre ovario e hipotálamo e hipófisis.

El uso de sustancias que interfieren la actividad gonadotrópica hipofisiaria, altera la normal producción de células germinales por el ovario, y con ello, hace posible controlar la fertilidad.

La inhibición de la actividad gonadotrópica se pone de manifiesto mediante inhibición de la ovulación; por ello, se justifica que sustancias que determinen tales efectos se denominen antiovulatorios u ovulos-táticos. Los ovarios de mujeres que reciben tales drogas aparecen reducidos de tamaño, con superficie lisa, blancos y de apariencia juvenil; no se aprecia en ellos cuerpo lúteo, señal que no ha habido ovulación.

La progesterona y sus derivados, el caproato de 17 alfa-hidroxiprogesterona y el acetato de megestrol, sin adición de estrógenos, no provocan supresión de gonadotropinas totales. En cambio, el mestranol sólo o asociado con progestágenos en general se acepta que la provoca.

Los estrógenos administrados en forma mantenida y a dosis elevadas deprimen el "peak" de LH, pero a la dosis de la terapia secuencial, que flutúan entre 50 y 80 microgramos de mestranol no logran abolirlo. Progestágenos puros suprimen dicho acmé de LH, pero tienen menor efecto sobre la excreción basal de esta gonadotropina, sin embargo dosis bajas de ellos, tales como 0,5 mgr. de linestrenol no lo suprimen. Usando combinaciones de progestágenos y estrógenos se logra la supresión mencionada en forma permanente, si bien sólo se modifica muy levemente su excreción basal.

Respecto a la gonadotropina FSH, estrógenos a dosis bajas (10 a 20 microgramos) la estimulan, pero dosis elevadas (80 a 100 microgramos) la deprimen. Según la mayoría de los autores, los progestágenos puros no tienen efecto inhibitorio sobre FSH; pero asociados a estrógenos suprimen excreción.

En general, puede aceptarse que estrógenos y progestágenos interfieren en la función gonadotrópica pituitaria; los estrógenos actuarían directamente hacia la reducción de FSH y los progestágenos hacia la elimi nación del acmé medio de LH. La administración asociada de ambos determinará inhibición de excreción de FSH y LH.

Es preciso tener presente que la actividad estrogénica de los cuerpos etinilicos derivados de la nortestosterona deriva en parte del radical etinil (- C≡CH) el que participaría en la depresión gonadotrópica.

La introducción en la cavidad uterina de los llamados dispositivos intrauterinos (DIU) o "intrauterine device" (IUD), que hasta hace algún tiempo se creía que actuarían inhibiendo la fertilidad sólo a consecuencia de una acción local a nivel de útero y/o trompas, provoca modificación de los niveles de ocitosina circulante, sugiriendo que ejercen una acción sobre el hipotálamo, cuya naturaleza está en estudio, que tampoco sería ajena a su capacidad de inhibición de la fertilidad femenina.

- 1.2 La célula germinal femenina es expulsada del ovario rodeada de las células del cumulus ooforus, que deben sufrir un proceso de digestión por efecto de la colagenasa, mediante el cual son destruidas, quedando sólo una fila de células alrededor de la célula germinal, que constituye la corona radiada.

Para que pueda efectuarse la unión de los gametos o syngamia, es preciso que el espermio atraviese la corona radiada, lo que es posible mediante una adecuada "capacitación" espermática que ocurriría en la cavidad uterina o en la trompa.

Producidas normalmente las células germinales y habiendo seguido sus vías normales de eliminación y transporte que les permite llegar a vecindad indispensable para su unión, ésta puede no realizarse, si el espermio no ha sido adecuadamente "capacitado". La alteración de esta "capacitación" por modificación de condiciones funcionales del aparato genital femenino, viene a constituir un mecanismo de control de la fertilidad, que en la coneja se logra con progesterona, y es un ejemplo de cómo actuando sobre las funciones de un sexo, el efecto se logra en el sexo opuesto.

Aún cuando la "capacitación" espermática no está fehacientemente comprobada en la especie humana, es probable que progestágenos tengan un efecto de esta naturaleza en el control de la fertilidad que se logra con su administración.

1.3 Otra manera de lograr que el óvulo no llegue a reunirse con el espermio lo constituye un conjunto de procedimientos que actúan a nivel del cuello uterino, obstruyendo su permeabilidad o modificando sus condiciones fisiológicas. Estos procedimientos podrían agruparse en la siguiente forma:

1.3.1 procedimientos sexuales: coito interruptus que evita la emisión del semen en la vagina, ya que al ser inminente la eyaculación, el hombre se retira de los genitales femeninos y el depósito espermático se realiza fuera de ellos.

- 1.3.2 procedimientos mecanicos: diafragma vaginal y el capuchón cervical que impiden la penetración uterina de los espermios depositados durante el acto sexual en las vecindades del cuello uterino. Constituyen la versión femenina del condón o preservativo.
- 1.3.3 Prodecimientos químicos que en general consisten en la introducción vaginal de diferentes productos que pueden presentarse como espumas o aerosoles, cremas o jaleas, o tabletas que al disolverse en la humedad vaginal crean un ambiente espumoso, supositorios o tapones. To dos estos productos actúan fundamentalmente de dos maneras, sea bloqueando el cuello del útero para impedir el paso de espermios, sea provocando un efecto espermicida que los destruye. Dentro de este mismo rubro debe incluirse el procedimiento conocido con el nombre de C - Films, que es una lámina que contiene una sustancia espermicida y que con el calor del cuerpo es susceptible de moldearse, para ser introducido en el interior de la vagina, o ser colocado en el extremo del pene erecto. Este procedimiento puede ser utilizado indistintamente en uno y otro sexo, y en él confluyen para ejercer su acción por un lado el efecto mecánico de la dificultad del traslado de los espermios al interior del cuello uterino y por otro lado la capacidad espermicida que tiene la sustancia contenida en el C - Films.
- 1.3.4 Procedimientos inmunológicos: si bien todavía no suficientemente desarrollados, se supone que puedan existir en aquellos casos en que se han descrito factores letales vaginales a los espermios, los que se ven impedidos para alcanzar el óvulo. Un tipo de éstos, podría ser la llamada vacuna contra el embarazo, que actuando mediante un procedimiento inmunológico, determinaría la creación de un estado de rechazo de los espermatozoides, a los que se ha sensibilizado el organismo femenino mediante ella.

- 1.3.5 procedimientos hormonales: que se fundamentan en las modificaciones que sufre el moco cervical durante el ciclo sexual normal.

En respuesta a la estimulación que el cuello uterino recibe durante la fase estrogénica, las glándulas cervicales producen cantidades crecientes de secreción mucóidea característica que en el momento del acmé estrogénico, es copiosa, fluida, transparente, con un pH cercano a 8, con gran capacidad de formar hilos al ser traccionada ("spinnbarkeit"), permitiendo adecuada penetración y sobrevida de los espermios. Esta secreción cervical, rica en sustancias mucóideas, cristaliza en forma característica, formando lo que se ha denominado "cristalización en hojas de helecho" o "fern phenomen". Durante la fase progestativa, el moco cervical se hace opaco, escaso, viscoso, aumenta su contenido celular, disminuye su capacidad de filancia y la de permitir la penetrabilidad y sobrevida de espermios.

Todos los cambios característicos del moco cervical en una u otra fase pueden ser reproducidos con la administración de estrógenos y progesterona. Se comprende entonces que, con la administración a voluntad de progesterona o sustancias de actividad similar sea posible otorgar al moco cervical, durante todo el ciclo las características que adquiere después que ha ocurrido la ovulación y que en conjunto constituyen un ambiente no apropiado para la sobrevida de los espermios ni para el traslado de éstos hacia el interior de la cavidad uterina.

La administración de progestágenos para este objeto puede hacerse en diferentes formas, sea a tomar en cápsulas en forma continua, sea en forma de administración de cápsulas subcutáneas, sea en forma de un anillo colocado alrededor del cuello uterino o como un D.I.U., ambos conteniendo en su interior el progestágeno desde donde va ser entregado al torrente sanguíneo para ejercer su efecto anticonceptivo.

1.4 La alteración de la sincronía con que deben llegar a contactar las células germinales de ambos sexos, es otro procedimiento de control de la fertilidad extraordinariamente difundido.

Puede suceder que no obstante que por influencias gonadotrópicas normales ovarios y testículos producen células germinales normales; que el espermio depositado en las vecindades del cuello del útero durante un acto sexual normal es posteriormente adecuadamente "capacitado", durante su trayecto uterino y/o tubario, alcanzando el punto donde ha sido depositado el óvulo con el fenómeno de la ovulación, no se inicie una gestación. Esta posibilidad obedece a la circunstancia que tanto el óvulo, como el espermio tienen una "vida útil" (período durante el cual pueden ser fecundados y fecundar) muy limitada. Se ha calculado para el óvulo una "vida útil" de 20 a 24 horas y para el espermio de 48 a 72 horas. De ello se deduce que la mujer posee un "período fértil" ubicado dentro del ciclo alrededor de la ovulación, si se considera que un acto sexual que la ha precedido en 48 a 72 horas es capaz de depositar espermios que mantienen durante este plazo su capacidad de fecundar y se mantiene durante 20 a 24 horas después que se ha producido la ovulación, ya que durante este plazo el óvulo conserva la posibilidad de ser fecundado. Este período fértil de la mitad del ciclo es precedido y seguido por sendos períodos estériles de duración variable según la longitud del ciclo.

En estos hechos, se fundamenta como medio de controlar la fertilidad el método de Ogino-Knauss o del ritmo, llamado también método del calendario o método simto-térmico, al fundamentarse la "localización" de la ovulación que es la clave del procedimiento en las variaciones que experimenta la curva de temperatura basal.

Como señalamos inicialmente, en este procedimiento se trata de una verdadera asincronía con que las células germinales llegan a contactar, si los actos sexuales se realizan durante los períodos estériles de la mujer en cada ciclo.

- 1.5 Producido el contacto sincrónico de las células germinales de ambos sexos, se origina el huevo o cigoto que comienza su migración a través de la trompa, desde un punto vecino a su pabellón, a la cavidad uterina, donde llega al quinto día en el estado de mórula. En el transporte del huevo por la trompa de Falopio, intervienen los movimientos peristálticos de ella, que tienen la dirección desde el ovario al útero y son más intensos durante la fase estrogénica del ciclo. Después de la ovulación, la intensidad de ellos se atenúa e incluso aparecen ondas antiperistálticas, que permitirían que el transporte del huevo fecundado se haga en el tiempo propicio señalado.

Si se altera la velocidad de transporte del huevo en el sentido de una aceleración, puede apreciarse una degeneración, lo que se observa en ratas y conejas con el uso de estrógenos postcoitales y en monas con DIU.

El uso de estrógenos y progestágenos determina aumento de las contracciones peristálticas tubarias, mientras que el progestágeno puro provoca disminución de ellas.

El DIU suprimiría el freno que provoca la progesterona e inhibiría la aparición de las mencionadas ondas antiperistálticas.

Cualquiera de los mecanismos mencionados modifica la dinámica tubaria determinando el transporte más rápido del huevo que alcanza la cavidad uterina en un estado no totalmente adecuado para la nidación.

No obstante todo lo señalado, existen muchos puntos de la fisiología de la trompa que permanecen desconocidos y que serían otros tantos puntos susceptibles de ser modificados con miras a lograr controlar la fertilidad.

Se sabe que en el proceso de la denudación del huevo de su corona radiada interviene la trompa, ya que in vitro no es posible obtenerla si se pretende alcanzarla con adición de hialuronidasa y suspensión de espermios sin adición de pequeños trozos de ella (Amer. J. Obst. and Gynec. 93: 465, 1965).

Está en estudio igualmente la participación que tiene en el proceso de transporte el "esfínter" tubo-uterino, que en algunas especies tiene evidente individualización anatómica y cuya función se altera con la inyección de progesterona,

Durante un tiempo se atribuyó a una alteración de la contractibilidad tubaria, además de los hechos mencionados, la menor frecuencia supuesta de embarazos ectópicos en mujeres portadoras de D.I.U.

- 1.6 Producido el contacto de las células germinales y el transporte adecuado del huevo que resulta de su singamia, puede alterarse la posibilidad de fertilidad si el sitio donde debe implantarse el huevo en el endometrio ha sufrido modificaciones tales que hagan imposible esta implantación o nidación o que modifiquen la capacidad reaccional el mismo en el complejo que le corresponde durante el proceso reproductivo. Se ha señalado que el endometrio es por un lado el asiento de implantación del blastocisto, para lo cual ha debido sufrir una serie de transformaciones histológicas que se realizan por el efecto de estrógenos y progesterona secretadas en forma cíclica; por otra parte, mediante su actividad de macrófagos jugaría un rol en la sobrevida y en la capacitación de espermios y finalmente, mediante la secreción de blastoquinina, estimularía la transformación de la mórula en blastocisto, el aumento y expansión de éste haciendo posible su nidación.

La combinación de estrógenos y progestágenos (terapia combinada) administrada entre los días 5 y 25 de cada ciclo, provoca rápida aparición de caracteres secretorios típicos, de manera que entre los días 6 y 8 de la terapia combinada, culmina con la aparición de caracteres similares a los que se observan entre los días 16 y 19 de un ciclo normal sexual. Entre los días 12 y 15 de la terapia, aún se conservan características secretorias. Ulteriormente (día 17 de la terapia), las glándulas endometriales experimentan un mayor o menor grado de involución y concomitantemente, en el estroma, se hace presente el edema, que a menudo determina un estado decidual o predecidual. Al término de la terapia combinada, el endometrio aparece como inactivo y las células del estroma se han hecho más pequeñas.

Se ha resumido la acción de la terapia combinada sobre el endometrio, como factor de control de fertilidad, señalándose que dificulta la nidación al crear un sitio de implantación pobre debido a la presencia de un endometrio "demasiado maduro" (Amer. J. Obst. and Gynec., 91: 110, 1965 y Metabolism 14: 295, 1965).

La terapia secuencial determina en su fase estrogénica exclusiva sobre el endometrio acentuada proliferación con pseudoestratificación epitelial y abundantes figuras mitóticas. Cuando se agrega el progestágeno, aparecen fenómenos secretorios que sólo son de aspecto precoz. El endometrio adquiere el aspecto de un día 18 ó 19 de un ciclo normal al término de cada ciclo de terapia secuencial, lo que constituye una mucosa "demasiado inmadura", inadecuada para la implantación del blastocisto. (Fert. and Steril. 18:598, 1967).

Los efectos más evidentes del DIU en la mujer parecen ejercerse localmente en el útero, provocando cambios en el endometrio, en el contenido uterino y en la contractibilidad del miometrio. Los primeros resultados publicados daban cuenta de endometrios normales en mujeres portadoras de DIU. En los últimos años, se ha

publicado un buen número de experiencias que describen dos tipos principales de modificaciones de la mucosa uterina en mujeres que portan dispositivos intrauterinos. La primera alteración corresponde a la zona de endometrio que está en contacto directo con el D.I.U., en la cual se describe habitualmente una reacción inflamatoria caracterizada por acumulo de linfocitos y células plasmáticas (plasmazellen) y la aparición de dilataciones capilares con características telangectasias. La otra modificación que se describe afecta a toda la mucosa uterina y se caracteriza por un retardo de la maduración del endometrio, especialmente en el período secretorio.

En cuanto al contenido de la cavidad uterina, hay diversas experiencias que parecen demostrar que ocurren algunos cambios como resultado de la presencia de D.I.U., principalmente un descenso significativo del pH, que se hace más ácido a lo largo de todo el ciclo. Por otra parte, el estudio bioquímico del endometrio de Macaca Mulatta portadora de D.I.U., reveló sólo un aumento del consumo de oxígeno cuando el estudio se hizo hasta 90 días después de la inserción, pero no se volvió a observar después de un período de uso más prolongado.

Todos estos cambios que el D.I.U. determina en el endometrio contribuyen a otorgar al D.I.U. mecanismos de acción, aún no totalmente precisados, pero que intervienen en el control de la fertilidad al modificar las características que debe poseer el endometrio para una adecuada nidación.

Estudios experimentales efectuados, entre otros por Zipper, demostraron que ciertos metales colocados en la cavidad uterina de diferentes especies de animales, tienen poderosas propiedades anticonceptivas actuando esencialmente a nivel del endometrio, donde antagonizan a factores metálicos, con lo cual la implantación del blastocisto no ocurre. Dos metales, especialmente poseen estas condiciones en grado acentuado, el cobre y el zinc. Trasladados estos hechos a la especie humana, se ha logrado acumular suficiente experiencia, explicándose el efecto anticonceptivo como dependiente de un desplazamiento de ciertas enzimas zinc-dependientes por átomos de cobre. Se ha demostrado que durante el período secretorio tardío, el cobre y el zinc aumentan su concentración, en cambio en portadoras de dispositivos intrauterinos que contengan cobre, el alza normal de la concentración de zinc endometrial en el período secretorio no se produce, lo que modificaría las características de la mucosa que la harían inadecuada para la nidación del blastocisto.

- 1.7 Hasta este momento, hemos considerado los diferentes mecanismos con los cuales se pretende controlar la iniciación de una gestación, que en sentido estricto comienza con la implantación del blastocisto en la cavidad uterina, cuyo endometrio ha sido adecuadamente preparado para esta nidación.

En animales inferiores y con propósitos experimentales, se han utilizado sustancias que determinan la muerte y la reabsorción del blastocisto implantado, con la consiguiente suspensión de la evolución del embarazo.

El efecto anticonceptivo que se ha evidenciado con la administración de dosis elevadas de estrógenos en los días que siguen al acto sexual, que configuran el procedimiento conocido como "the morning after pill", actuaría determinando la destrucción y/o absorción in situ del huevo o del cigoto implantado.

1.8 Las prostaglandinas encontradas en el semen humano, poseen acción preponderante sobre la actividad de la musculatura lisa, incluyendo la uterina. Al ser administradas a dosis elevadas constituirían un procedimiento que permitiría controlar la fertilidad en forma postconceptiva, ya que administradas en forma intravenosa, intrauterina o intravaginal pueden inducir el término de un embarazo incipiente.

2. En el sexo masculino, son varias las etapas del proceso reproductivo que pueden alterarse en su funcionalismo con el objeto de lograr el control de la fertilidad.

Antes de entrar de lleno a analizar los distintos puntos susceptibles de ser modificados para obtener el control de la fertilidad, es conveniente recapitular algunos procesos anatómicos y funcionales del aparato sexual masculino.

El testículo humano es un órgano en el que tienen ubicación dos tipos de funciones:

1. la función reproductiva o germinal
2. la función encargada de transformar el niño en hombre y de mantener la estructura varonil con la adecuada capacidad de realizar el coito.

Aquella se ubica en el interior de los túbulos seminíferos, en el que se distinguen fundamentalmente las células de la línea germinal en sus diferentes estados evolutivos y las células de Sertoli, cuya función aún está en discusión. La expresión externa de esta función está dada por las características del semen que se expulsa ya sea en el coito o en las poluciones, en un volumen fluctuante entre 2,5 a 6 ml., conteniendo sobre 60.000.000 de espermios por ml. de los cuales sobre el 60% son de una movilidad tipo III y IV, lo que involucra activa capacidad de desplazamiento y sobre el 70% presentan caracteres morfológicos normales. Se ha fijado el límite inferior de la fertilidad en los siguientes guarismos:

- 20 millones de espermios por ml.
- 40% de espermios activamente móviles
- 60% de espermios morfológicamente normales

La función encargada de transformar al niño en varón y de mantener las estructuras masculinas está encargada a las células del intersticio testicular, llamadas células de Leydig o intersticiales. Estas producen las más llamadas "hormonas sexuales masculinas" ya que no se producen sólo en el varón y por otra parte, éste también secreta las hormonas del sexo opuesto. Ambos tipos de hormonas son secretadas por las células intersticiales. Las principales hormonas androgénicas (denominación que debe substituir a masculinas) son la testosterona y la delta 4 androstene, 3, 17 diona. Normalmente, en el hombre existen 0,5 micrograma por 100 ml. de plasma; en la mujer 0,1 micrograma por 100 ml. de plasma de testosterona. Los estrógenos producidos por el testículo son el 17 beta estradiol y la estrona; su excreción urinaria diaria total alcanza 40 U.I. lo que representa menos de décimo de lo excretado por la mujer durante los días ovulatorios.

En realidad, en sentido estricto bastaría actuar sobre la función germinal para lograr el control de la fertilidad masculina, sin embargo, entre ambas funciones testiculares se establece una relación importante como lo prueba el hecho que en niños prepuberales, portadores de hiperplasia suprarrenal funcionante, aparece espermatogénesis precoz, sugiriendo que la producción de andrógenos suprarrenales, que en condiciones normales alcanza a los 2/3 de los esteroides totales, juega un rol en la puesta en marcha del proceso espermatogénico. Andrógenos suprarrenales son capaces de inducir espermatogénesis en animales en quietud reproductiva. En animales hipofisectomizados con implantes intratesticulares de andrógenos acusan estimulación de la espermatogénesis.

Espermatogénesis y producción de hormonas testiculares cesan al efectuarse la hipofisectomía indicando que el testículo es un órgano funcionalmente dependiente de la actividad hipofisiaria, dependencia que se establece a través de las gonadotropinas. La gonadotropina FSH actúa a nivel del túbulo seminífero induciendo mitosis y proliferación de espermatogonias. La gonadotropina LH estimula el crecimiento y función endocrina de testículos inmaduros y mantiene la secreción de las células intersticiales. Por otra parte, fuera de las alteraciones que derivan de la supresión de la espermatogénesis y de la entrega de hormonas testiculares, el hecho más llamativo que provoca la castración es la elevación de las gonadotropinas, cuyo nivel es deprimido por la administración de testosterona. Todos estos hechos demuestran la íntima relación funcional entre hipófisis y testículos.

2.1 El primer punto susceptible de alterar como elemento de control de la fertilidad en el sexo masculino sería el impedir la producción de células germinales por el testículo, y ésto se podría lograr, de acuerdo con lo que hemos expuesto, por inhibición gonadotrópica hipofisiaria que detiene la espermatogénesis o por alteración funcional a nivel testicular mismo.

2.1.1 actuando sobre la hipófisis, el uso de testosterona a dosis elevadas y mantenidas, determina la aparición de azoospermia, como consecuencia de la frenación de la actividad gonadotrópica. En controles histológicos practicados después del tratamiento se ha observado completa desaparición de la célula Leydig acentuada reducción del tamaño de los túbulos seminíferos, detención y necrosis de los elementos germinales • hilitización de la membrana basal de los túbulos.

El uso de estrógenos y de sustancias progestágenas sintéticas, son buenos elementos de inhibición gonadotrópica en ambos sexos.

Se han hecho estudios con algunos de ellos (Nivelar, 17 alfaetil 19 nortestosterona; Norlutín, 17 alfa etinil 19 nortestosterona; Enovid, noretinodrel con mestranol). Dentro de las 8 semanas, apareció azoospermia. Desgraciadamente, ésta se acompaña de ginecomastia, pérdida de la libido y de la potencia, lo que limita obviamente su uso. El mecanismo de acción residiría en la supresión de la actividad gonadotrópica que se lograría sea por acción de las mismas drogas o sea por su conversión en estrógenos, cuya tasa se eleva a 75 veces sobre valores iniciales normales.

2.1.2 a nivel testicular, la inhibición de la actividad espermatogénica se ha logrado con una serie de procedimientos, entre los que pueden mencionarse:

- a) radiaciones: que actúan en relación directa a la intensidad de la dosis y en forma selectiva sobre las células germinales; en sentido estricto no sería un procedimiento anticonceptivo, ya que es irreversible.
- b) calor: los testículos son mantenidos a una temperatura más baja que el resto del organismo, a lo cual contribuyen los pliegues escrotales, que aseguran mayor superficie de irradiación y con ello pérdida de calor y la sangre venosa que evacuada por los plexos pampiniformes con numerosas comunicaciones arteriovenosas, lo que permite mezcla de sangre arterial y venosa, lo que determina que llegue sangre arterial con una temperatura menor de hasta 3 grados Celsius al testículo. Experimentalmente, sometiendo los testículos a mayor calor, se obtiene caída en el recuento espermático. Se desconoce la diferente sensibilidad de los distintos tipos celulares, pero se sabe que

existe, porque mientras más frecuente es la aplicación de calor, la recuperación es más difícil, lo que permite deducir que se van comprometiendo series celulares que serían más sensibles al calor o resistentes al mismo, según las diferentes etapas del proceso madurativo.

- c) progesterona: deprime el conteo espermático, después de algunas semanas de uso, en forma transitoria, con recuperación completa. El mecanismo de acción podría residir en su efecto sobre testículos mismos, ya que no provoca modificaciones de la tasa de gonadotropinas.
- d) reserpina: que deprime el conteo, daña las células de Leydig y deprime el comportamiento sexual.
- e) milerán: algunos de cuyos derivados actuarían sobre los espermios del epididimo, sin dañar las espermatogonias.
- f) trietilenmelanina (TEM): provocaría destrucción celular en etapas iniciales de la espermatogénesis; con dosis pequeñas, se afectan sólo los espermios en el epididimo, tal como lo hace el milerán. Se requieren dosis más elevadas para afectar espermatocitos y espermatides, y aún más para comprometer a espermatogonias.
- g) nitrofuranos: tóxicos que interfiriendo en el metabolismo de los carbohidratos en el epitelio germinal provoca detención de la espermatogénesis en el estado de espermatocitos primarios. Para actuar, necesita la presencia de gonadotropinas, de manera que

si éstas están inhibidas por la administración de estrógenos, el efecto del nitrofurano no se hace presente y el proceso germinal continúa hasta el estado de espermátides, que es donde empieza a requerirse la presencia de gonadotropinas, bloqueadas por el estrogeno administrado. Si en la condición experimental mencionada (nitrofurano + estrógenos), se administra gonadotropinas, el efecto de nitrofurano se hace evidente y la espermatogénesis no avanza más allá que del estado de espermátocitos.

La furadantina utilizada para combatir infecciones urinarias es un derivado de nitrofurano que a las dosis utilizadas no alcanza a alterar la espermatogénesis; sólo las dosis muy elevadas logran efectos demostrables en el conteo espermático y en la biopsia testicular.

- h) algunas diaminas utilizadas como amebicidas (bis dicloroacetil diamina): provoca inhibición de la espermatogénesis en forma reversible, sin efectos colaterales y sin daño testicular. A dosis de 125 a 1.000 mgrs. diarios, durante 70 a 170 días, se aprecia que a los 40 días se deprime el conteo y a los 80, se presenta azoospermia y que a los 100 días de suspendida la droga, se recupera el recuento.
- i) algunas sustancias que se usan como herbicidas en fumigación (etilen dibromuro E.D.B.): provocan disminución del conteo y de la motilidad espermática en forma reversible. Las modificaciones histológicas y seminales son similares a las que se logran experimentalmente con la inanición (oligospermia, degeneración espermática y compromiso del aparato acrosómico del espermio).

Su acción se ha relacionado por un lado con la depresión de la gonadotropina FSH hipofisiaria y a una serie de fenómenos a nivel del túbulo seminífero mismo que se han relacionado a altas concentraciones de bromuros en el testículo, bloqueo nutricional del epitelio germinal y a toxicidad directa sobre las células germinales.

Muchas de estas sustancias continúan siendo motivo de estudio con miras a valorizar exactamente la eventual proyección que pudieran tener la clínica humana para control de la fertilidad.

2.2 Producidas normalmente por el testículo las células germinales, bajo la influencia de las gonadotropinas hipofisiarias, puede inhibirse la fertilidad, si se impide su eliminación normal durante el acto sexual. Esto se ha logrado mediante la ligadura de los conductos deferentes (vas deferentes), operación que viene a ser el equivalente masculino de la ligadura de trompas en la mujer. Cuando a la ligadura de trompa se asocia la sección de una porción de los conductos, para asegurar su efecto, la operación se conoce con el nombre de vasectomía.

Con igual objetivo, se ha logrado bloquear el curso de la eliminación de espermatozoides, inyectando en cada canal deferente una pequeña cantidad de una sustancia gomosa (silicona), cuya reabsorción posterior restablecería el tránsito espermático, reabsorción cuya velocidad aún no se ha establecido. También este procedimiento, es posible restablecer el tránsito, si se practica la extracción quirúrgica del bloqueo.

Otra forma de impedir que las células germinales masculinas alcance a contactar con las femeninas, consiste en la desviación de su curso, mediante la uretrotomía perineal que logra que el semen se expulse al periné durante el acto sexual, a través de una

pequeña abertura de la uretra. Algunos autores lo gran este objetivo con procedimientos de criocirugía a base de nitrógeno líquido o dióxido de carbono. Los resultados de esta intervención dependen de la tolerancia a la nueva vía de pasaje que se crea para el semen y la orina.

- 2.3 Los mismos procedimientos que se analizaron a propósito del sexo femenino, que impedían el contacto de ambas células germinales mediante diferentes procedimientos que actúan a nivel cervical uterino, son otros tantos métodos de acción masculina en el control de la fertilidad.

Del mismo modo debe referirse también al sexo masculino, el procedimiento de aprovechar la duración limitada de las células germinales de fecundar y de ser fecundadas, para realizar los contactos sexuales en días precisos del ciclo sexual femenino (método del ritmo o de Ogino Knauss).

- 2.4 Finalmente, como ya mencionamos a propósito de los factores tubarios en el sexo femenino, en la mayoría de los mamíferos, los espermios son "capacitados" en el tracto femenino para penetrar a través de la zona pelúcida que rodea al óvulo. Este proceso de capacitación puede ocurrir en la cavidad uterina o en las trompas e involucraría una reacción en el acrosoma espermático que provocaría entrega hialuronidasa, que permitiría el paso del espermio a través de la corona radiada. La alteración de esta "capacitación" por modificaciones funcionales del útero y/o de la trompa vienen a constituir un mecanismo de control de la fertilidad y es un ejemplo de cómo viene actuando sobre las funciones de un sexo, el efecto de presor de la fertilidad que se ejerce en el factor del sexo opuesto (Amer.J. Obst. Gynec. 96: 192, 1966). En el proceso de denudación de la corona radiada, no es suficiente la acción de los espermios adecuadamente capacitados, sino que se requiere la presencia de un factor tubario que al estar ausente no permite que se produzca. (Amer.J. Obst. Gynec. 93:465, 1965).