

# Andrología: Una Especialidad Médica Nuevamente en Desarrollo

**Andrology: A Medical Specialty in Development Once Again**

**Sánchez, R.\***

---

**SÁNCHEZ, R.** Andrología: una especialidad médica nuevamente en desarrollo. *Int. J. Med. Surg. Sci., 2(4):699-709, 2015.*

**RESUMEN:** El mejor conocimiento de la fisiología espermática, y el desarrollo de nuevos métodos de evaluación de su función, abren la posibilidad de mejorar tanto las nuevas técnicas de fecundación *in vitro* incluida la inyección citoplasmática de espermatozoides (ICSI), como realizar diagnósticos más precisos, implementar nuevas terapias y permitir el tratamiento a nivel celular, recuperando o evitando que se altere la función del espermatozoide, dando origen así, a la Andrología Molecular. Este cambio radical de evaluar al hombre con falla en su fertilidad ha hecho variar la definición de la Andrología Clínica incorporando estos conceptos. Definiendo al Andrólogo, como aquel medico que además de estudiar los aspectos clínicos de la infertilidad en el varón, es un especialista en la evaluación y tratamiento de defectos espermáticos. Las pruebas efectuadas por el Andrólogo determinan no solo los aspectos biológicos de los espermatozoides desde su producción a nivel testicular, sino también sus atributos funcionales y capacidad fecundante.

**PALABRAS CLAVE:** Andrología; Preservación de Fertilidad; Virus Oncológicos; Crio preservación de Gametos.

---

## INTRODUCCIÓN

En la evaluación de los aspectos más destacados hacia donde avanzara la Andrología se destacan la selección del espermatozoide único para ICSI, la preservación de fertilidad para el varón desde una perspectiva no exclusivamente oncológica, el efecto de las infecciones virales en la salud reproductiva del varón y riesgo oncológico, y el impacto de enfermedades endocrinas y metabólicas emergentes sobre la producción y función de espermatozoides.

### Selección de espermatozoides para ICSI

Desde la aplicación de esta técnica se observo un incremento en las tasas de aborto espontaneo en pacientes en que la indicación de la fecundación *in vitro* era un factor masculino, especialmente asociado a oligoastenoteratozoospermia (Sánchez *et al.*, 1996).

Posteriormente, fue posible demostrar una asociación entre el incremento del porcentaje de fragmentación del ADN espermático y la tasa de aborto, aunque no existía variación en el porcentaje de fecundación *in vitro* y desarrollo embrionario (revisado por Levis *et al.*, 2013). Este incremento de la fragmentación del ADN es atribuido a múltiples causas, infección, varicocele, alteración en la espermatogénesis entre otras, cuyo factor común es el incremento de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en la fase post testicular, que favorece la aparición de modificaciones similares a la que ocurren en células somáticas durante el proceso de apoptosis (revisado por Gunes *et al.*, 2015). Aunque el espermatozoide no cuenta con todos los factores para inducir apoptosis muchas de las moléculas asociadas a este fenómeno están presentes en el espermatozoide,

---

\*BIOREN-CEBIOR, Departamento de Ciencias Preclínicas, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

como la aparición de marcadores iniciales de apoptosis como es la externalización de la fosfatidilserina y activación de caspasas en la cascada de eventos que finalizan en la fragmentación del ADN. Por tanto, si la fecundación se realiza con un espermatozoide que presenta un alto daño en su ADN, es muy probable que no evolucione favorablemente un embarazo (revisado por Sakkas & Alvarez, 2010). De ahí, que se han empleado diversos métodos para evaluar si existe correlación de la falla en la fecundación *in vitro* y la fragmentación del ADN. Uno de estos métodos es magnificar la imagen del espermatozoide para seleccionar al que morfológicamente se vea más normal, pero ello no garantiza un espermatozoide con un ADN intacto, ya que no existe una correlación exacta entre morfología y daño en el ADN, por ello es que se investigan algunas alternativas a esta metodología, ya que estos procedimientos son de alto costo (Maettner *et al.*, 2014). Una de las últimas técnicas, que ha tenido una aceptable correlación con tasas de embarazo, es la separación de los espermatozoides que presenten externalización de la fosfatidilserina, este proceso puede ser detectado por anexina V, la cual es adherida a pequeñas esferas de acero cargadas con el anticuerpo y que al mantener adherido los espermatozoides, solo permite pasar a través de ella, espermatozoides que no presenten esa alteración y que el ADN debe estar conservado. Este protocolo ha sido aplicado en clínicas de medicina reproductiva, mejorando las tasas de embarazo en pacientes con patología andrológica (Polak de Fried & Denaday, 2010). La extensión de su uso ha estado limitado por el costo del método y resultados controversiales cuando se utiliza en programas de donación de ovocitos (Romany *et al.*, 2014). Otra alternativa, que está en etapa de diseño, es la selección fisiológica de espermatozoides a través de quimiotaxis, este proceso fue definido en el espermatozoide humano. El principal quimioattractante, la progesterona, atrae al espermatozoide hacia el ovocito a través de un gradiente presente en las células del cúmulo (Teves *et al.*, 2006). Este mismo principio, se quiere aplicar por medio de una cámara que esta constituida de dos partes, en una se cargan los espermatozoides y en otra contiene progesterona, así los espermatozoides que tienen su función conservada podrán migrar hacia el área con progesterona donde se podrán re-

colectar y ser utilizados para ICSI. De ahí que la selección fisiológica de espermatozoide a través de quimiotaxis, genera una alternativa de bajo costo y de fácil implementación (Figs. 1 y 2).

### **Preservación de fertilidad en el varón**

Desde la década de los 50 la criopreservación de espermatozoides para pacientes oncológicos se lleva realizando sin problemas, especialmente para aquellos casos de cáncer testicular que su mayor frecuencia aparece en varones jóvenes y que recibían especialmente tratamientos quirúrgicos y de quimioterapia-radioterapia. Pero no solo la quimioterapia y radioterapia es utilizada en pacientes oncológicos, sino también en otras variadas patologías, como ejemplo Lupus o Artritis Reumatoide, cuyos pacientes también tienen riesgo de perder o disminuir su fertilidad. Asimismo, se han incorporando otras áreas hasta ahora poco consideradas en este grupo de terapias médicas, como ocurre con el daño que generan en el aparato reproductor las diferentes infecciones, ya sean de tipo viral o bacteriano, especialmente aquellas que llevan asociados procesos inflamatorios que producen daño definitivo y consecuentemente esterilidad tanto en el hombre como en la mujer (Viscarra *et al.*, 2013). En el varón, es posible ofrecer alternativas de preservación de fertilidad mediante la criopreservación de espermatozoides, periodos que hasta después de 15 años se ha demostrado que mantienen su función (Yogew *et al.*, 2010).

Otra patología prevalente en poblaciones jóvenes son la infección por virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH-SIDA), Hepatitis B-C, virus papiloma humano (HPV), en estos casos la mantención de la fertilidad de estos pacientes pasa por un proceso de terapia antiviral y/o congelación de gametos, para un posterior tratamiento con inseminaciones intrauterinas o bien fecundación *in vitro* (Vitorino *et al.*, 2011).

Otro grupo de personas que se vería favorecido con estos programas, son quienes desean retrasar su fertilidad, debido a que en la actualidad existe una mayor expectativa de vida, que en nuestro país ya es de 80,9 años para la mujer y 74,2 años para los hombres

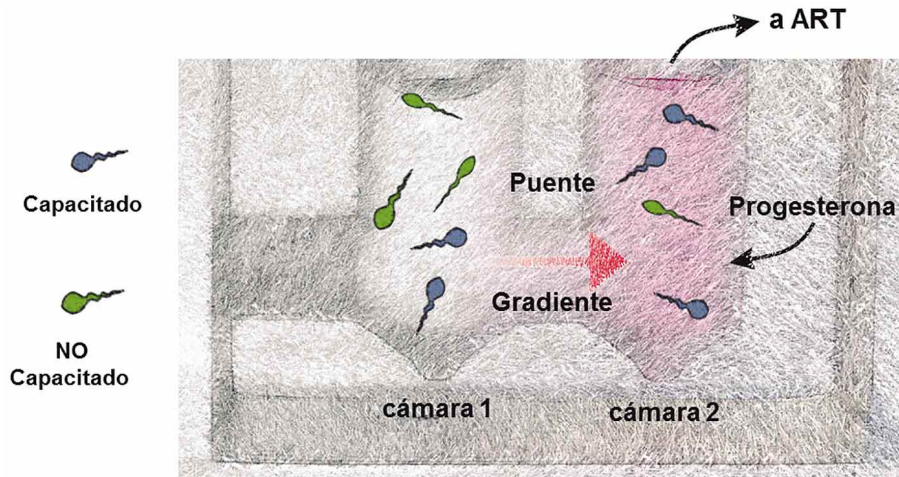


Fig. 1. Selección de espermatozoide único por quimiotaxis para ICSI. El método consiste por la atracción quiotactica de espermatozoides a una gradiente de progesterona. Se observan dos cámaras y en relación de ellas un puente que comunica los espermatozoides que son puestos en la cámara sin Progesterona, una vez que se capacitan migra hacia la gradiente de progesterona. Estos espermatozoides seleccionados a través de un proceso fisiológico son retirados y utilizados para ICSI.

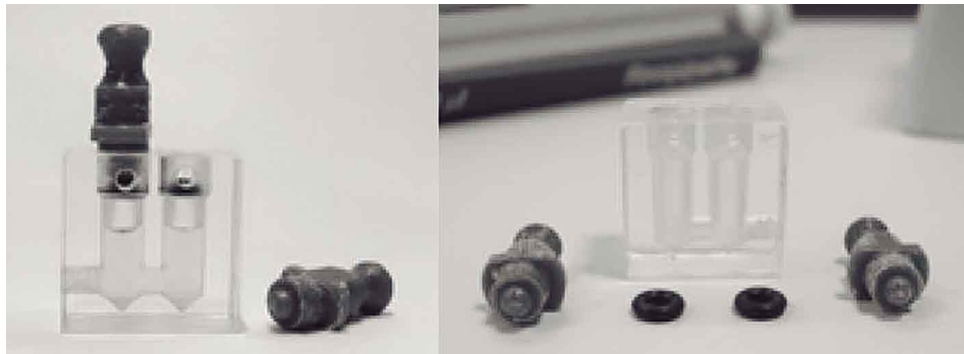


Fig. 2. Modelo de la cámara de selección espermática vía gradiente de Progesterona.

([www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ci.html](http://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ci.html)). Esto es especialmente importante ya que se produce un incremento de hasta 5 veces de aborto espontaneo en parejas donde el hombre es mayor de 40 años y la mujer sobre 35 años (de la Rochebrochard *et al.*, 2002). Asimismo, hay un aumento de casos espontáneos de la acondroplasia con la edad paterna, siendo una incidencia hasta 10x sobre los 50 años (Tieman-Boege, 2002). Pero no solo está asociado a patologías, sino que la edad del hombre es influyente, especialmente cuando su edad es 5 años mayor que su pareja, donde se producen menos embarazos tanto espontáneos como *in vitro*. De ahí, que en forma similar como las mujeres preservan sus ovocitos para retrasar su maternidad, así también los hombres podrían crio preservar sus gametos para evitar, tanto el riesgo de infección, como también enfermedades genéticas y deterioro en su ADN.

Como parte del futuro de la Andrología se deberá considerar la preservación de fertilidad y en países en vías de desarrollo donde el acceso de la terapia con ICSI es muy restrictivo por el alto costo económico que el procedimiento implica, se deberá tener en consideración terapias que permitan el almacenamiento de espermatozoides por criopreservación en pacientes con bajo recuento espermático, para ser utilizadas posteriormente en técnicas de menor costo como la inseminación intrauterina. El primer gran avance en la criopreservación, es haber encontrado una técnica, la congelación ultrarrápida o vitrificación, que permite preservar un alto porcentaje de espermatozoides viable con motilidad conservada, que mantienen la función espermática y el ADN (Isachenko *et al.*, 2011, 2012). Esta es una técnica metodológicamente simple de implementar y menos laboriosa que la congelación convencio-

nal o lenta. Se suma a ello la introducción de pajuelas selladas que evitan el contacto de los espermatozoides con N<sub>2</sub>, por lo cual es una técnica completamente aséptica, generando un nuevo concepto que es el cambio de los bancos de semen a bancos de espermatozoides, debido a que la vitrificación se hace en espermatozoides seleccionados libre de plasma seminal (Fig. 3). El gameto libre de plasma seminal con función conservada puede ser utilizado de inmediato para cualquier técnica de medicina reproductiva, minimizando los daños generados por la centrifugación y las horas de cultivo, ambos procesos deletéreos para la célula, ya que producen una alta concentración de ROS y posible daño al ADN (Toro *et al.*, 2009).

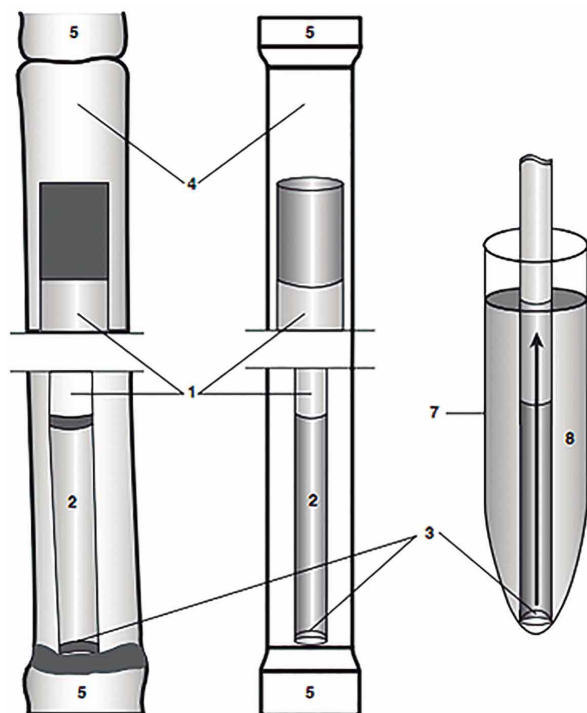


Fig. 3. Técnica de vitrificación. 1. Pajuela Interna de 0,25 mL, llenada con 0,01 mL de espermatozoides previamente seleccionados, libres de plasma seminal; 2. Suspensión de espermatozoides; 3. Menisco de suspensión; 4. Pajuela de 0,5 mL; 5. Sellado con calor; 6. Marca sobre la pajuela; 7. Tubo para descongelar; 8. Medio de descongelación.

Los espermatozoides vitrificados conservan su función a temperaturas de - 86 °C, esto simplifica el almacenamiento de muestras, reduciendo el espacio, un menor tiempo y esfuerzo para encontrar las muestras almacenadas y

más seguro para el operador (quemaduras, derrames de nitrógeno líquido cuando se recarga, entre otros) (Sánchez *et al.*, 2012a). Los primeros embarazos con inseminaciones intrauterinas utilizando la técnica de vitrificación en pacientes oligoastenospermicos fue reportado por primera vez a nivel mundial en Chile (Sánchez *et al.*, 2012b).

### Infecciones virales en el tracto reproductivo del varón e impacto inmunosupresor, inflamatorio y oncológico

El estudio del semen como vía de transmisión de enfermedades virales ha incrementado su importancia debido principalmente a la afinidad de algunos patógenos con los espermatozoides (Apers *et al.*, 2012, Viscarra *et al.*) (Fig. 4). Estos virus están asociados a la inmunosupresión como el HIV-SIDA, pero también con efecto inflamatorio crónico como el virus de hepatitis B y C y una mayor preocupación produce la transmisión de virus oncológicos en el hombre (HPV), que se han asociado a cánceres que están en la esfera sexual.

En los últimos años se ha incrementado el número de casos de infecciones de transmisión sexual (ITS), debido principalmente al aumento en el número de compañeros sexuales en parejas heterosexuales y de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), lo que hace aún más factible y rápida su propagación (Gupta *et al.*, 2012). En hombres, la infección está asociada a algia pelviana, prostatitis crónica, infertilidad y últimamente la infección por virus HPV a diferentes

Tabla I. Tipos de cáncer que se han asociado a infección por virus papiloma Humano (Revisado por Grulich *et al.*, 2010).

Cáncer	Tipo Viral
- Ca. anogenital (no cervical)	6, 16, 18
- Ca. de piel (no melanoma)	5, 8, 17
- Ca. amígdala	16
- Ca. orofaríngeo	16
- Ca. laríngeo	16
- Ca. esófago	16, 18
- Ca. mama	16
- Ca. próstata	16, 18
- Ca. ovario	?
- Ca. uretra	16
- Ca. vulva	16, 18
- Ca. vagina	16, 18
- Ca. pene	16, 18, 31, 45



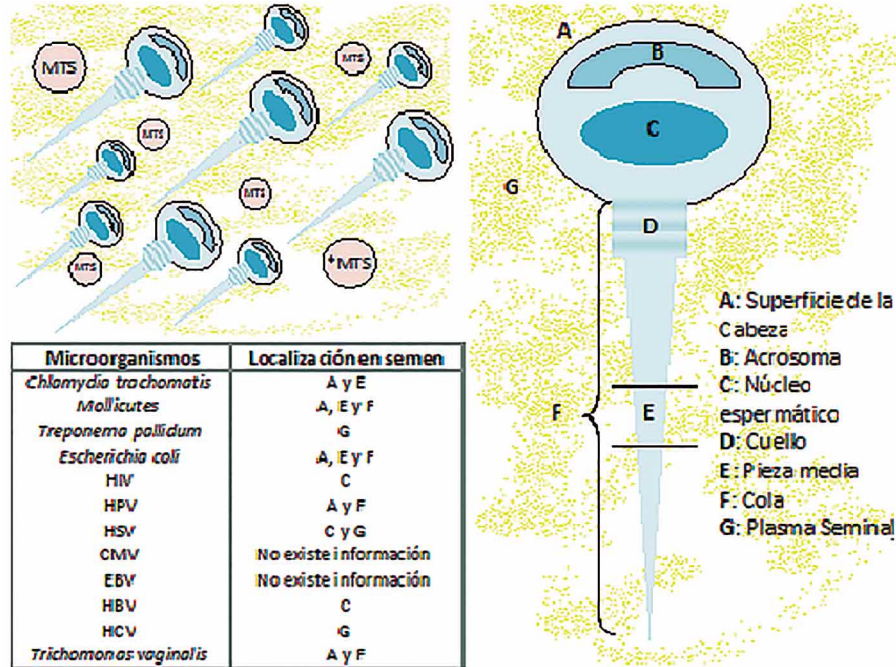


Fig. 4. Diferentes sitios de adhesión de microorganismos a espermatozoides o su presencia en líquido seminal.

patologías oncológicas asociadas a las aéreas de contacto sexual o fluidos asociados a la actividad sexual (Grulich *et al.*, 2010) (Tabla I).

Respecto al HIV, en Latinoamérica desde el año 2000 el número de personas que adquirieron esta infección se ha mantenido estable, oscilando entre las 99.000 a 100.000 personas por año. El contagio heterosexual es hoy, a nivel mundial, la principal vía de contagio del HIV. En los países en vías de desarrollo del 75 % al 85 % de los infectados lo son por contactos heterosexuales. En los países desarrollados este porcentaje es menor, aunque la vía heterosexual es la segunda causa de contagio (Cohen *et al.*, 1997).

Hombres diagnosticados con uretritis y HIV-1 positivos presentan mayores concentraciones de RNA viral en plasma seminal que aquellos varones seropositivos sin uretritis, al igual que aquellos que presentan una co-infección por HIV-1 y gonorrea, la cual aumenta las concentraciones de HIV-1 en el plasma seminal (Butler *et al.*, 2010; Zea-Mazo *et al.*, 2010). Aunque, la mayoría de las infecciones por HIV-1 resultan de la exposición del virus en el semen, no se ha establecido aun si las cepas transmi-

sibles se originan como vibriones de RNA en el plasma seminal o en forma de ADN proviral integrado en leucocitos seminales infectados. El HIV-1 puede infectar a espermatozoides, plasma seminal y leucocitos utilizando como mecanismo de infección receptores CD4 y co-receptores en las células del sistema inmunológico, y otros potenciales receptores en espermatozoides (receptores manosa, DC-SIGN y GAAL) (Munch *et al.*, 2007).

Los parámetros espermáticos se ven significativamente afectados por la presencia de la infección por HIV y en particular se correlacionan con el recuento de CD4. Finalmente, teniendo en consideración que el semen es la principal vía de transmisión del HIV-1, es poco lo que se conoce acerca de sus efectos sobre la infectividad viral (Nicopoullou *et al.*, 2004). No obstante, los pacientes portadores del virus deben ser tratados previos a su deseo de ser padres. Solo una vez completado el tratamiento y con carga viral extremadamente bajas se puede realizar procedimientos de inseminación intrauterina o FIV e idealmente con espermatozoide criopreservados donde se realiza previamente selección espermática y se elimina el plasma seminal (Shetty *et al.*, 2005).

Pero, la ITS más frecuente es la infección por virus papiloma humano (HPV) que suele encontrarse en el semen de hombres sexualmente activos, asociándose a infertilidad masculina, debido al deterioro de los parámetros espermáticos, especialmente la motilidad (Perez-Andino *et al.*, 2009). El HPV se adhiere al espermatozoide, siendo su mecanismo de unión aún desconocido, sin embargo, este estaría mediado por heparán sulfato que interactúa con la cápside viral. Esta unión se realiza en dos sitios del espermatozoide, la región ecuatorial y la superficie de la cabeza. Los genomas de HPV 6, 16, 18 y 31 se asocian cerca de la cabeza de espermatozoides o al segmento ecuatorial, evidenciando que la mayoría de los tipos de alto riesgo se unen al segmento ecuatorial de la célula espermática (Kaspersen *et al.*, 2011; Foresta *et al.*, 2011). El HPV puede infectar a espermatozoides humanos a través de la interacción entre la proteína L1 de la cápside del HPV y syndecan-1. Además, los espermatozoides transfectados con genes E6/E7 de HPV y proteínas L1 expuestas de la cápside, son capaces de penetrar en el ovocito y transferir el virus en ovocitos donde finalmente se transcribe (Kobiler *et al.*, 2012). No obstante, la cada vez más contundente evidencia científica, este virus oncológico no se determina de rutina previo al procesamiento del líquido seminal para realizar inseminación intrauterina o FIV, y tampoco se recomienda lavado espermático y posterior congelación. Es posible que en los próximos años estos pacientes deban tener el mismo tratamiento del semen que en la actualidad ocurre con los pacientes portadores de HIV-SIDA.

La solución definitiva estará en la vacunación, especialmente en América Latina, donde el grado de infección es sobre el 60 % en la población masculina, no obstante en Chile todavía está en discusión la vacunación de los hombres, medida ya adoptada en Australia y Estados Unidos entre otros países.

El Virus Herpes Simplex (HSV) está entre los virus más comunes asociados a ITS. HSV-1 es el causante del herpes labial en tanto, las infecciones por HSV-2 se encuentra relacionadas con infecciones virales del tracto genitourinario e infecta a la mayoría de los órganos del sistema reproductor masculino a ex-

cepción de los tubos seminíferos, debido a la protección que presentan por la barrera hemato-testicular. Sin embargo, el semen igualmente puede ser contaminado a medida que pasa por la uretra durante la eyaculación (Pellati *et al.*, 2008).

HSV-1 y HSV-2 pueden infectar diversos componentes del eyaculado como son los espermatozoides, el plasma seminal, células epiteliales de glándulas accesorias y leucocitos aunque aún no se ha establecido el mecanismo concreto por el cual ocurre la infección (Pellati *et al.*). La infección por estos virus en el tracto genital masculino pudiesen explicar los casos de infertilidad masculina debido a la asociación de la presencia de HSV en semen con la disminución de la calidad del mismo (Pallier *et al.*, 2002). Sin embargo, al mezclar el virus HSV-2 con líquido seminal, este no interactuaba con los espermatozoides, permaneciendo en el fluido seminal, lo que podría ser un factor a favor para las técnicas de reproducción asistida, en las cuales, al eliminar el fluido seminal estarían eliminando partículas virales y mejorando con ellos las preparaciones de espermatozoides (Courtot *et al.*, 2004).

Dos tipos virus de la hepatitis, el B y C se han encontrado presentes en el semen y probablemente sean transmitidos por esta vía a la pareja sexual. Secuencias de ADN de HBV se ha encontrado en cromosomas de espermatozoides, donde el virus posiblemente ha atravesado la barrera hematotesticular e infectado a la línea germinal masculina. La posibilidad de que HCV pueda infectar al semen es controversial. Algunos estudios encuentran ARN del virus en semen, mientras que otros no (Levy *et al.*, 2002). El virus no posee la capacidad de integrar su genoma en las células germinales, debido a que no es un virus ADN, como si lo es el HBV y no posee actividad de transcriptasa reversa, como este último. También hay que tener en cuenta que la concentración viral en el plasma seminal varía rápidamente con el tiempo (Pellati *et al.*). Ante esta situación es posible que HCV se encuentre en una baja carga y cuya detección dependa de la metodología empleada. No obstante, este tipo viral es solicitado de rutina en los programas de medicina reproductiva, y también se recomienda el lava-

do del líquido seminal con selección espermática y posterior congelación de los espermatozoides, previo a su uso en técnicas de medicina reproductiva.

### **Enfermedades endocrinas y metabólicas emergentes asociada a falla reproductiva masculina**

En el varón ciertos trastornos metabólicos tales como la hiperglucemia y la hiperinsulinemia (Akerstrom *et al.*, 1992; Aquila *et al.*, 2009; Anawald *et al.*, 2013) parecen ejercer un efecto inhibitorio sobre la cantidad y función de los espermatozoides. En este sentido, la evidencia de estudios recientes indica que los cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono pueden correlacionar negativamente con la fertilidad masculina (Angel *et al.*, 2004; Avila *et al.*, 2007). Pero, estos cambios no serían directamente originados por ello, ya que la obesidad se ha asociado con bajos niveles séricos de vitamina D, especialmente en los países europeos y los Estados Unidos de América, asimismo en la población de Brasil, que es un país con una alta irradiación solar, presenta preocupantes índices de hipovitaminosis D (García *et al.*, 2007; Gonzalez *et al.*, 2007; Foresta *et al.*, 2011b). Los estudios experimentales con restricción materna de vitamina D durante el embarazo y la lactancia, muestran alteraciones renales (Ghanayem *et al.*, 2010) y cambios metabólicos asociados con el aumento de peso y elevada adiposidad (Habib *et al.*, 1990). Sin embargo, los efectos sobre la fertilidad no son concluyentes, especialmente en relación con las alteraciones morfológicas en el tejido testicular y la actividad funcional de los espermatozoides (Hamadé *et al.*, 2014). La hipovitaminosis D, es un problema importante de salud pública, que históricamente se ha asociado a enfermedad metabólica ósea y que es especialmente prevalente en países de latitudes mayores de 40° norte y sur, donde el déficit de vitamina D aumenta hacia fines del invierno (Holick, 2003) dentro de estos países esta Chile, que al igual que otros países de América latina no suplementa los alimentos con vitamina D. Asimismo, este déficit se ha acentuado por la vida moderna, donde las personas además de no alimentarse adecuadamente, pasan muchas horas trabajando en espacios cerrados poco expuesto a la luz solar y el uso cada vez más frecuente de

bloqueadores solares para la prevención del cáncer de piel (Levine *et al.*, 1990).

Aunque hay fuerte evidencia que 1-alpha,25-dihidroxicolecalciferol (DCI) es necesaria para la fertilidad (revisado por Blomberg *et al.*, 2011), su rol en la espermatogénesis así como la distribución de los receptores de vitamina D (VDR) en el testículo no está completamente definido. En ratas con dieta deficiente en vitamina D presentan una reducción de la fertilidad y en ratas knock-out para VDR tienen insuficiencia gonadal y disminución del recuento y motilidad espermática, así como anormalidades histológicas en el testículo (Kwiecinski *et al.*, 1989). Se ha identificado VDR en homogenizados y matriz nuclear de testículos humanos, semen y próstata (Walters *et al.*, 1984; Corbett *et al.*, 2006).

Existe un efecto rápido de DCI en testículo y en sustentocitos (células de Sertoli), posiblemente mediado por una acción específica no genómico en la membrana plasmática, generando actividad secretoria que es crítica para la espermatogénesis (Blomberg *et al.*, 2011). Otras hormonas como FSH, retinol y las hormonas tiroideas actúan a través de este sistema para generar una respuesta rápida en células de Sertoli. El proceso espermatogénico del adulto depende del número de sustentocitos y adicionalmente son el principal elemento estructural del epitelio seminífero entregando nutrientes y factores de crecimiento requeridos para el desarrollo de las células germinales (Sharpe *et al.*, 2003).

En el testículo humano la presencia de VDR se encuentra en espermatogonia, espermatocito, espermatozoides y células intersticiales endocrinas (de Leydig) (Corbett *et al.*). La vitamina D estabiliza la estructura cromosomal y previene las fracturas de la doble hebra de ADN por factores endógenos y exógenos, debiéndose considerar como un importante factor que explique el incremento en la fragmentación del ADN presente en variadas patologías, incluido el varicocele (Hirai *et al.*, 2009). Este incremento de la fragmentación ADN se ha asociado a falla reproductiva (Lewis *et al.*). Los niveles de Calbindina-D28k, una proteína fijadora de calcio dependiente de vitamina D están disminuidos en animales deficientes, sugiriendo que DCI regula la expresión

y síntesis de esta proteína involucrada en el proceso de espermatogénesis y esteroidogénesis (Huhtaniemi & Toppari, 1995). Otro gen cuya expresión parece regulada por DCI es Cyp19, que codifica la aromatasa p450, enzima presente en la membrana del retículo endoplásmico de sustentocitos, células intersticiales endocrinas y germinales. Esta enzima transforma irreversiblemente andrógenos en estrógenos, siendo necesaria para la reproducción. La expresión de aromatasa está elevada en sustentocitos inmaduros, mientras que ratas adultas la principal fuente de estrógenos son las células intersticiales endocrinas y germinales (revisado por O'Donnell *et al.*, 2001). Asimismo, hay un efecto sobre el gameto masculino relacionado a acciones no clásicas de DCI, principalmente en espermatozoide humano. La presencia y activación de VDR en espermatozoides, está asociada a un aumento del eflujo de colesterol, así como la fosforilación de proteínas en tirosina y treonina, ambos factores asociados a la capacitación y reacción de acrosoma, eventos esenciales en la fecundación del ovocito, como asimismo prolonga la sobrevivencia celular (Blomberg Jensen & Dissing,

2012). Este efecto es dosis dependiente, bajas dosis de la hormona inducen la acción, mientras que altas concentraciones son inefectivas. Otras acciones reportadas, son aumento en el calcio intracelular, efecto sobre la motilidad y actividad de acrosina, todos ellos necesarios para una adecuada función espermática (revisado por Blomberg *et al.*). Los estudios epidemiológicos han resultado controversiales, existiendo una tendencia a encontrar una correlación entre hipovitaminosis D y alteración del recuento espermático (Blomberg *et al.*), pero en sujetos jóvenes sanos no se pudo demostrar este efecto (Ramlau-Hansen *et al.*, 2011). No obstante, la existencia de polimorfismos del VRD puede ser responsable de estos disímiles resultados (Hammoud *et al.*, 2012). De ahí, que el estudio de estas patologías emergentes asociada a la fertilidad masculina ofrece un nuevo campo de investigación a la Andrología.

\*Conferencia de Ingreso a la Academia Chilena de Medicina. El texto será publicado en el Boletín de la Academia y es la compilación de las publicaciones realizadas por el autor.

---

SÁNCHEZ, R. Andrology: A medical specialty in development once again. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 2(4):699-709, 2015.

**SUMMARY:** A better understanding of sperm physiology and the development of new methods for assessment of this function, opens the possibility of improving both new IVF techniques including cytoplasmic sperm injection (ICSI) and making more accurate diagnoses. Implementing new therapies, allowing treatment at the cellular level. recovering or improving sperm function that is altered, eventually generated Molecular Andrology. This radical change to assess fertility in men has varied the definition of the Andrology Clinic to incorporate these concepts. Defining the Andrologist, as a physician who, in addition to the clinical aspects of male infertility, is a specialist in the evaluation and treatment of sperm defects. The tests conducted by the Andrologist determine not only the biological aspects of sperm from testicular production level, but also their functional attributes and fertilizing capacity.

**KEY WORDS: Andrology; Fertility Preservation; Oncology Viruses; Cryopreservation; Gametes.**

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akerstrom, V. L. & Walters, M. R. Physiological effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in TM4 Sertoli cell line. *Am. J. Physiol.*, 262(6 Pt. 1):E884-90, 1992.
- Aquila, S.; Guido, C.; Middea, E.; Perrotta, I.; Bruno, R.; Pellegrino, M. & Andò, S. Human male gamete endocrinology: 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 7:140, 2009.
- Anawald, B. D. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 98(9):3532-42, 2013.
- Angel, B.; Santos, J. L.; Carrasco, E.; Albala, C. & Pérez-Bravo, F. Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to type 1 diabetes in Chilean subjects: a case-parent study. *Eur. J. Epidemiol.*, 19(12):1085-7, 2004.
- Apers, L.; Crucitti, T.; Verbrugge, R. &



- Vandenbruaene, M. Sexually transmitted infections: what's new? *Acta Clin. Belg.*, 67(3):154-9, 2012.
- Avila, E.; Díaz, L.; Barrera, D.; Halhali, A.; Méndez, I.; González, L.; Zuegel, U.; Steinmeyer, A. & Larrea, F. Regulation of Vitamin D hydroxylases gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and cyclic AMP in cultured human syncytiotrophoblasts. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 103(1):90-6, 2007.
- Blomberg Jensen, M.; Bjerrum, P. J.; Jessen, T. E.; Nielsen, J. E.; Joensen, U. N.; Olesen, I. A.; Petersen, J. H.; Juul, A.; Dissing, S. & Jørgensen, N. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum. Reprod.*, 26(6):1307-17, 2011.
- Blomberg Jensen, M. & Dissing, S. Non-genomic effects of vitamin D in human spermatozoa. *Steroids*, 77(10):903-9, 2012.
- Butler, D. M.; Delport, W.; Kosakovsky Pond, S. L.; Lakdawala, M. K.; Cheng, P. M.; Little, S. J.; Richman, D. D. & Smith, D. M. The origins of sexually transmitted HIV among men who have sex with men. *Sci. Transl. Med.*, 2(18):18re1, 2010.
- Cohen, M. S.; Hoffman, I. F.; Royce, R. A.; Kazembe, P.; Dyer, J. R.; Daly, C. C.; Zimba, D.; Vernazza, P. L.; Maida, M.; Fiscus, S. A. & Eron, J. J. Jr. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group. *Lancet*, 349(9069):1868-73, 1997.
- Corbett, S. T.; Hill, O. & Nangia, A. K. Vitamin D receptor found in human sperm. *Urology*, 68(6):1345-9, 2006.
- Courtot, A. M.; Pallier, C. & Testart, J. Viral transmission and medically assisted procreation: the Herpesviridae case. *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 32(3):233-40, 2004.
- de la Rochebrochard, E. & Thonneau, P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum. Reprod.*, 17(6):1649-56, 2002.
- Foresta, C.; Strapazzon, G.; De Toni, L.; Perilli, L.; Di Mambro, A.; Muciaccia, B.; Sartori, L. & Selice, R. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96(4):E646-52, 2011a.
- Foresta, C.; Patassini, C.; Bertoldo, A.; Menegazzo, M.; Francavilla, F.; Barzon, L. & Ferlin, A. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One*, 6(3):e15036, 2011b.
- García, D.; Angel, B.; Carrasco, E.; Albala, C.; Santos, J. L. & Pérez-Bravo, F. VDR polymorphisms influence the immune response in type 1 diabetic children from Santiago, Chile. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 77(1):134-40, 2007.
- Ghanayem, B. I.; Bai, R.; Kissling, G. E.; Travlos, G. & Hoffer, U. Diet-induced obesity in male mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced reproductive toxicity. *Biol. Reprod.*, 82(1):96-104, 2010.
- González, G.; Alvarado, J. N.; Rojas, A.; Navarrete, C.; Velásquez, C. G. & Arteaga, E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause*, 14(3 Pt. 1):455-61, 2007.
- Grulich, A. E.; Jin, F.; Conway, E. L.; Stein, A. N. & Hocking, J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health*, 7(3):244-52, 2010.
- Gunes, S.; Al-Sadaan, M. & Agarwal, A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reprod. Biomed. Online*, 31(3):309-19, 2015.
- Gupta, N. K. & Bowman, C. A. Managing sexually transmitted infections in pregnant women. *Womens Health (Lond. Engl.)*, 8(3):313-21, 2012.
- Habib, F. K.; Maddy, S. Q. & Gelly, K. J. Characterisation of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the human testis. *J. Steroid. Biochem.*, 35(2):195-9, 1990.
- Hamadé, A.; Bhanini, S.; Saade, T.; Fakh, Y.; Fakh, C.; Azzi, R.; Hazouri, M. & Rizk, F. Vitamin D levels in serum, vitamin d receptor polymorphisms and semen quality correlations in Lebanon: A pilot cross-sectional study. *Univ. J. Public Health*, 2(4):118-24, 2014.
- Hammoud, A. O.; Meikle, A. W.; Peterson, C. M.; Stanford, J.; Gibson, M. & Carrell D. T. Association of 25-hydroxy-vitamin D levels with semen and hormonal parameters. *Asian J. Androl.*, 14(6):855-9, 2012.

- Hirai, T.; Tsujimura, A.; Ueda, T.; Fujita, K.; Matsuoka, Y.; Takao, T.; Miyagawa, Y.; Koike, N. & Okuyama, A. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility. *J. Urol.*, 181(3):1487-92, 2009.
- Holick, M. F. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin. Proc.*, 78(12):1457-9, 2003.
- Huhtaniemi, I. & Toppari, J. Endocrine, paracrine and autocrine regulation of testicular steroidogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 377:33-54, 1995.
- Isachenko, V.; Maettner, R.; Petrunkina, A. M.; Mallmann, P.; Rahimi, G.; Sterzik, K.; Sanchez, R.; Risopatron, J.; Damjanoski, I. & Isachenko E. Cryoprotectant-free vitrification of human spermatozoa in large (up to 0.5 mL) volume: a novel technology. *Clin. Lab.*, 57(9-10):643-50, 2011.
- Isachenko, V.; Maettner, R.; Petrunkina, A. M.; Sterzik, K.; Mallmann, P.; Rahimi, G.; Sanchez, R.; Risopatron, J.; Damjanoski, I. & Isachenko, E. Vitrification of Human Vitrification of human ICSI/IVF spermatozoa without cryoprotectants: new capillary technology. *J. Androl.*, 33(3):462-8, 2012.
- Kaspersen, M. D.; Larsen, P. B.; Ingerslev, H. J.; Fedder, J.; Petersen, G. B.; Bonde, J. & Höllsberg, P. Identification of multiple HPV types on spermatozoa from human sperm donors. *PLoS One*, 6(3):e18095, 2011.
- Kobiler, O.; Drayman, N.; Butin-Israeli, V. & Oppenheim, A. Virus strategies for passing the nuclear envelope barrier. *Nucleus*, 3(6):526-39, 2012.
- Kwiecinski, G. G.; Petrie, G. I. & DeLuca, H. F. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. *J. Nutr.*, 119(5):741-4, 1989.
- Levine, R. J.; Mathew, R. M.; Chenault, C. B.; Brown, M. H.; Hurtt, M. E.; Bentley, K. S.; Mohr, K. L. & Working, P. K. Differences in the quality of semen in outdoor workers during summer and winter. *N. Engl. J. Med.*, 323(1):12-6, 1990.
- Levy, R.; Bourlet, T.; Maertens, A.; Salle, B.; Lornage, J.; Laurent, J. L.; Pozzetto, B. & Guerin, J. F. Pregnancy after safe IVF with hepatitis C virus RNA-positive sperm. *Hum. Reprod.*, 17(10):2650-3, 2002.
- Lewis, S. E.; John Aitken, R.; Conner, S. J.; Iuliis, G. D.; Evenson, D. P.; Henkel, R.; Giwercman, A. & Gharagozloo, P. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. *Reprod. Biomed. Online.*, 27(4):325-37, 2013.
- Maettner, R.; Sterzik, K., Isachenko, V.; Strehler, E.; Rahimi, G.; Alabart, J. L.; Sánchez, R.; Mallmann, P. & Isachenko, E. Quality of human spermatozoa: relationship between high-magnification sperm morphology and DNA integrity. *Andrologia*, 46(5):547-55, 2014.
- Munch, J.; Rücker, E.; Ständker, L.; Adermann, K.; Goffinet, C.; Schindler, M.; Wildum, S.; Chinnadurai, R.; Rajan, D.; Specht, A.; Giménez-Gallego, G.; Sánchez, P. C.; Fowler, D. M.; Koulov, A.; Kelly, J. W.; Mothes, W.; Grivel, J. C.; Margolis, L.; Keppler, O. T.; Forssmann, W. G. & Kirchhoff, F. Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection. *Cell*, 131(6):1059-71, 2007.
- Nicopoulos, J. D.; Almeida, P. A.; Ramsay, J. W. & Gilling-Smith, C. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Hum. Reprod.*, 19(10):2289-97, 2004.
- O'Donnell, L.; Robertson, K. M.; Jones, M. E. & Simpson, E. R. Estrogen and spermatogenesis. *Endocr. Rev.*, 22(3):289-318, 2001.
- Pellati, D.; Mylonakis, I.; Bertoloni, G.; Fiore, C.; Andrisani, A.; Ambrosini, G. & Armanini, D. Genital tract infections and infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 140(1):3-11, 2008.
- Pallier, C.; Tebourbi, L.; Chopineau-Proust, S.; Schoevaert, D.; Nordmann, P.; Testart, J. & Courtot, A. M. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization. *Hum. Reprod.*, 17(5):1281-7, 2002.
- Pérez-Andino, J.; Buck, C. B. & Ribbeck, K. Adsorption of human papillomavirus 16 to live human sperm. *PLoS One*, 4(6):e5847, 2009.
- Polak de Fried, E. & Denaday, F. Single and twin ongoing pregnancies in two cases of previous ART failure after ICSI performed with sperm sorted using annexin V microbeads. *Fertil. Steril.*, 94(1):351.e15-8, 2010.
- Ramlau-Hansen, C. H.; Moeller, U. K.; Bonde, J. P.; Olsen, J. & Thulstrup, A. M. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results

- from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertil. Steril.*, 95(3):1000-4, 2011.
- Romany, L.; Garrido, N.; Motato, Y.; Aparicio, B.; Remohí, J. & Meseguer, M. Removal of annexin V-positive sperm cells for intracytoplasmic sperm injection in ovum donation cycles does not improve reproductive outcome: a controlled and randomized trial in unselected males. *Fertil. Steril.*, 102(6):1567-75, 2014.
- Sanchez, R.; Stalf, T.; Khanaga, O.; Turley, H.; Gips, H. & Schill, W. B. Sperm selection methods for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in andrological patients. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 13(3):228-33, 1996.
- Sánchez, R.; Risopatrón, J.; Schulz, M.; Villegas, J.; Isachenko, V. & Isachenko, E. Vitrified sperm banks: the new aseptic technique for human spermatozoa allows cryopreservation at -86 °C. *Andrologia*, 44(6):433-5, 2012a.
- Sanchez, R.; Isachenko, V.; Petrunkina, A. M., Risopatron, J.; Schulz, M. & Isachenko, E. Live birth after intrauterine insemination with spermatozoa from an oligoasthenozoospermic patient vitrified without permeable cryoprotectants. *J. Androl.*, 33(4):559-62, 2012b.
- Sharpe, R. M.; McKinnell, C.; Kivlin, C. & Fisher, J. S. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*, 125(6):769-84, 2003.
- Shetty, K.; Chattopadhyay, A. & Leigh, J. Detection and typing of human papilloma virus in the oral mucosa of patients infected with human immunodeficiency virus. *Oral Oncol. Extra*, 41(10):311-5, 2005.
- Sakkas, D. & Alvarez, J. G. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertil. Steril.*, 93(4):1027-36, 2010.
- Teves, M. E.; Barbano, F.; Guidobaldi, H. A.; Sanchez, R.; Miska, W. & Giojalas, L. C. Progesterone at the picomolar range is a chemoattractant for mammalian spermatozoa. *Fertil. Steril.*, 86(3):745-9, 2006.
- Tiemann-Boege, I.; Navidi, W.; Grewal, R.; Cohn, D.; Eskenazi, B.; Wyrobek, A. J. & Arnheim, N. The observed human sperm mutation frequency cannot explain the achondroplasia paternal age effect. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 99(23):14952-7, 2002.
- Toro, E.; Fernández, S.; Colomar, A.; Casanovas, A.; Alvarez, J. G.; López-Teijón, M. & Velilla, E. Processing of semen can result in increased sperm DNA fragmentation. *Fertil. Steril.*, 92(6):2109-12, 2009.
- Viscarra A., T.; Brebi M., P.; Andana V., A. & Sánchez G., R. Sexual transmission infections in semen. Men as vector transmission. *Int. J. Morphol.*, 31(1):254-63, 2013.
- Vitorino, R. L.; Grinsztejn, B. G.; de Andrade, C. A.; Hökerberg, Y. H.; de Souza, C. T.; Friedman, R. K. & Passos, S. R. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertil. Steril.*, 95(5):1684-90, 2011.
- Walters, M. R. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in the seminiferous tubules of the rat testis increase at puberty. *Endocrinology*, 114(6):2167-74, 1984.
- Yogev, L.; Kleiman, S. E.; Shabtai, E.; Botchan, A.; Paz, G.; Hauser, R.; Lehavi, O.; Yavetz, H. & Gamzu, R. Long-term cryostorage of sperm in a human sperm bank does not damage progressive motility concentration. *Hum. Reprod.*, 25(5):1097-103, 2010.
- Zea-Mazo, J. W.; Negrette-Mejía, Y. A. & Cardona-Maya, W. Virus of sexual transmission: semen and virus relationship. *Actas Urol. Esp.*, 34(10):845-53, 2010.

Dirección para Correspondencia:  
Dr. Raúl Sánchez  
Laboratorio de Virus Oncológicos, CEGIN  
Facultad de Medicina  
Universidad de La Frontera  
Av. Alemania 0458 Tercer Piso  
Temuco  
CHILE

Email: raul.sanchez@ufrontera.cl

Recibido : 29-10-2015  
Aceptado: 29-11-2015