

PRIMERA CATEDRA MAGISTRAL DR. MANUEL E. PERDOMO

"PROFESION, VIDA Y REPRODUCCION HACIA EL SIGLO XXI

Dr. Aníbal A. Acosta

Como académico, como científico, como médico y muy especialmente como latinoamericano quiero expresar mi reconocimiento a las autoridades de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña por el privilegio de permitirme inaugurar esta primera Cátedra Magistral de Ginecología y Obstetricia que muy justificadamente se ha creado en homenaje al profesor Perdomo. No hay duda que para los que por muchos años hemos transitado por el largo y difícil camino de las ciencias médicas, esta distinción representa alcanzar una cúspide en nuestro trajinar científico. Yo entiendo muy bien que estas distinciones no representan muchas veces más que un reconocimiento al esfuerzo, a la tenacidad y en cierta forma quizá al éxito, y reconozco también que debemos recibir las con regocijo pero sobre todo con humildad; con la humildad que emana de haber enfrentado muchas veces el fracaso y aun más con la que surge de haber fracasado muchas veces; con la humildad que emerge de haber aprendido dolorosamente que con cada incorporación de conocimiento el horizonte científico se ensancha e irremediadamente cada uno de nosotros se vuelve aun más ignorante.

Pero son las oportunidades como ésta que hoy me da la Universidad Nacional, las que nos permiten reflexionar desde la cúspide, sin las presiones de la ambición ansiosa que suele acompañar nuestros años juveniles y con la visión cautelosa y medida de quien ha tenido el privilegio de juzgar o de poder juzgar su propio pasado con frialdad, con calma, con realismo y con la mayor ecuanimidad posible.

Me ha tocado actuar en un área de la medicina que ha sufrido transformaciones casi inimaginables cuando inicié

mis estudios médicos en 1947; me ha tocado actuar dentro y fuera del ámbito académico universitario y he debido trabajar dentro y fuera de los límites de nuestra patria. Durante este largo período mi profesión, mi vida, mis experiencias profesionales y no profesionales y mi interpretación predictiva del futuro han sufrido impactos de tal magnitud que pensé que podría ser de utilidad, al menos intentar transmitir las en estos minutos que la Academia tiene la complacencia de otorgarme y que yo deseo aprovechar.

Por eso pretendí indicar en el título "Reproducción, Vida y Profesión: Hacia el Siglo XXI" la repercusión que el trabajo en reproducción humana ha tenido sobre mi vida privada y profesional y al mismo tiempo hacer algunas reflexiones que tratan de otear hacia el año 2000 cuando quizá yo ya no esté para comprobar si mis predicciones fueron ciertas y cuando ya nadie recuerde lo que hoy dije desde esta tribuna.

El emblema que nos distingue como médicos, que algunos científicos insisten es el auténtico, consiste en la vara ancestral de Esculapio con una serpiente única enroscada; sin embargo el caduceo o mástil de Hermes, con sus dos serpientes y sus misteriosas alas, es un símbolo que casi universalmente señala y distingue nuestra actividad terapéutica. Esta dicotomía en los símbolos no es sino la expresión de una transformación conceptual excepcional en la medicina de la antigüedad; traduce la representación visual del cambio de una medicina basada en los poderes y las vivencias naturales o que actúan a través de la naturaleza misma, hacia una medicina científica, pitagoriano-hipocrá-

tica basada en la observación, interpretación y recopilación de datos.

El culto de Esculapio desaparece poco a poco con su símbolo y la incorporación del espíritu y la mente a la dualidad enfermedad-terapéutica termina de sepultar el concepto primario. Las discrepancias, problemas, incertidumbres, luchas y enfermedades creadas por las disociaciones entre las fuerzas naturales opuestas que representan las dos serpientes, encuentran paz y entendimiento en la figura de la paloma simbolizada por las alas al tope del mástil. Además, de muchas otras reflexiones que surgen de estos símbolos y de su evolución, en nuestra era la revolución tecnológica ha hecho que nuestra capacidad de observación como médicos se multiplique hasta lo inimaginable.

Para los que trabajamos en medicina de reproducción, esta historia simple pero profunda en la evolución de la humanidad ha implicado modificaciones sustanciales que se han reflejado en el aspecto médico de nuestro quehacer pero que han tenido una trascendencia quizá mayor en nuestra vida privada y ciudadana y nos han obligado, a veces con dureza, a escudriñar cada paso de nuestras investigaciones clínicas o básicas tratando de encontrar un equilibrio, que de por sí es muy difícil, entre lo médicamente útil, lo éticamente aceptable, lo tecnológicamente posible y lo socialmente adecuado.

Siempre resulta difícil explicar con claridad lo que es meramente conceptual de modo tal que las ideas fluyan con coherencia y que sean transmitidas con eficiencia, independientemente de la importancia que conlleven. Mentes simples como la mía recurren por lo general al ejemplo como solución y clarificación de esas ideas. En estos breves minutos quizá pueda presentar algunos de esos ejemplos que puntualizan los dilemas y que puestos en perspectiva tal vez justifiquen esta conferencia.

En nuestro juramento hipocrático tradicional sostenemos que "utilizaremos regímenes o sistemas que de acuerdo a la habilidad y al juicio del facultativo se consideren beneficiosos para el paciente" y "debemos abstenernos de aquello que resulte dañoso o equívoco". Esta simple frase del juramento coloca sobre las espaldas del médico la responsabilidad científica y ética de juzgar de acuerdo a su habilidad, criterio, entendimiento y responsabilidad, elementos todos que tienen características distintas para cada médico como individuo, pero que cada médico como tal tiene la obligación y el compromiso de expandir hasta el límite de sus posibilidades, para que de manera cada vez más efectiva la separación entre lo beneficioso y lo dañoso se haga menos confusa o confundible.

E inmediatamente después el juramento indica que "no debemos administrar medicaciones mortíferas o colocar pesarios que produzcan aborto"; y estos dos párrafos constituyen el centro de mi conferencia de hoy porque tocan y unen indisolublemente el concepto de vida y el concepto

de reproducción que tanto han impactado las postrimerías de este siglo pero que de seguro van a conmocionar hasta la estupefacción la iniciación del siguiente. No es temerario predecir que las modalidades reproductivas de los así llamados países o sociedades desarrolladas han de disociarse progresiva, inexorable y quizá definitivamente de las de los países o sociedades en vías de desarrollo y sobre todo de las de aquellos que se mantengan aún en las etapas iniciales del mismo.

El concepto pristino, puro y hasta simple de proteger la vida, con el que nos comprometimos al comienzo de nuestra carrera profesional, se ha ido complicando y transformando en un laberinto biológico que a su vez se adentra en una maraña ética que los médicos estamos obligados a considerar y a tratar de resolver, de acuerdo con nuestro juramento hipocrático, con lo mejor de nuestra habilidad y con el más severo de nuestro juicio. El concepto de vida en biología se ha complicado aun más cuando comenzamos a referirnos a la vida humana. Vida tiene una definición por demás simple: es la propiedad o cualidad manifestada en funciones, tales como metabolismo, crecimiento, respuesta a la estimulación y reproducción, por la cual los organismos vivos se distinguen de los organismos muertos y de la materia inanimada. Cronológicamente es el intervalo entre el nacimiento o la concepción de un organismo, y su muerte. En nuestra ajetreada vida profesional todos y cada uno de nosotros, médicos, convive, acompaña y quizá inconscientemente experimenta y trata cada uno de los conceptos de esta definición.

Cuando los métodos y procedimientos de reproducción asistida comenzaron a vislumbrarse en el horizonte terapéutico, el papel de los profesionales se conmocionó y aquel balance entre lo beneficioso y lo dañoso, que hasta el momento nos había parecido simple identificar, comenzó a tornarse complejo, escurridizo y nebuloso. La tecnología empezó a aportar observaciones que hicieron tambalear definiciones, hechos y fenómenos fisiológicos, que aunque conocidos en parte en las especies animales, no habían ejercido impacto evidenciable en la medicina humana. Estos cambios en lo científico y en lo profesional me forzaron a mirar la vida con un cristal diferente, a tratar de analizar y juzgar las tecnologías en función de las necesidades y a tratar de evaluar y juzgar las necesidades en función del individuo, cuya vida no es sólo necesario ahora proteger sino cuya calidad de vida es necesario mejorar. Y es aquí cuando el médico, que confronta los problemas creados por las fuerzas opuestas de aquellas serpientes que miran en direcciones distintas, comienza a necesitar cada vez más de su condición humana para analizar estos aspectos críticos, libre de prejuicios y de dogmas y para integrarlos dentro de esta nueva ética a que nos obliga la mejor comprensión de los fenómenos biológicos.

Era concepto simple y arraigado en las fases iniciales de

nuestra carrera médica que en el ser humano la fusión de los gametos determinaba la creación de una nueva vida. En este fenómeno biológico, por lo menos a mi modo de ver, no hay creación de vida sino simplemente transmisión de vida. Y aun el concepto biológico de fusión de los gametos se ha ido entendiendo y extendiendo hasta tal punto que es difícil señalar el momento preciso en que esta transmisión de vida se hace efectiva. Este momento biológico resulta importante no sólo para los fisiólogos sino para los bioéticos, los teólogos, los legisladores, etc. ¿Cómo entendemos en 1988 aquel simple fenómeno de fusión de los gametos que transmite vida?

FISIOLOGIA DE LA FERTILIZACION

Quizá todos ustedes científicos estén de acuerdo conmigo en que dentro de este continuum, dentro de esta secuencia fluida y permanente de hechos fisiológicos capitales que terminan con la efectiva transmisión de vida, es muy difícil identificar el origen del nuevo individuo que resulta de esa transmisión.

Aún después de producida la implantación, la naturaleza vacila y se da todavía tiempo para reconsiderar lo actuado.

GEMELACION Y TUMORES DEL TROFOBLASTO

Por otra parte, con la comprensión de los fenómenos biológicos involucrados, con la identificación del ácido desoxiribonucleico como actor principal del drama, con la incorporación de sondas para el ADN que permiten aislar, disecar e identificar componentes del mismo, la caracterización de la totalidad de los genes del genome humano es una realidad a nuestro alcance aunque represente quizá una quimera financiera. Hay aproximadamente 3 mil millones de pares de base en el genome humano, 100 mil genes identificados en los 46 cromosomas, quizá 10 mil pares de bases en un gen y 3 mil enfermedades genéticas conocidas. La existencia de bibliotecas de sondas para ADN, la accesibilidad a la técnica de RESTRICTION FRAGMENT LENGTH POLYMORPHISM hace posible preveer que la caracterización del genome total humano se halla próxima en términos de tiempo científico. Y esta caracterización no es solamente del interés de los investigadores, sino también del interés de los gobiernos. Los de Estados Unidos y Japón se hallan empeñados en una carrera por su logro. La posibilidad de su estudio e identificación definitivos podría terminar con la medicina curativa, como la hemos aprendido todos, y dar comienzo a una verdadera medicina preventiva en la cual el diagnóstico de la presencia de genes mutados que predisponen a una determinada patología puede permitir el tratamiento antes de la aparición de los síntomas. El diagnóstico

genómico reemplazaría así a nuestro viejo diagnóstico clínico.

¿Pero no son las bibliotecas de ADN actualmente disponibles y a las que hemos hecho mención, precursores de la identificación del genome humano? Déjeme una vez más utilizar un ejemplo que puntualiza el cambio radical de nuestros conocimientos en lo que se refiere al papel del cromosoma Y en la determinación y diferenciación sexuales.

BIOPATOLOGIA DEL CROMOSOMA Y, FACTORES DETERMINANTES Y ANTIGENO HY

Tratar de predecir lo que la ingeniería genética depara en materia de biología, diagnóstico y terapéutica para los médicos y los pacientes del próximo siglo, es casi imposible para mí que no actué dentro de esta disciplina.

Pero volvamos una vez más al problema de la fertilización.

La reproducción asistida ha hecho posible la donación de gametos; la donación de gametos masculinos es sencilla y practicada en la mayoría de los centros de reproducción del mundo bajo lineamientos y normas éticas especificadas y aceptadas casi universalmente en los mismos. Sin embargo la donación de gametos femeninos que puede hacerse bajo lineamientos idénticos y con normas éticas similares, resulta difícil y la principal dificultad reside en la obtención de los mismos. Conceptos de ética médica hicieron imprescindibles en los programas de fertilización invitro con transferencia embrionaria restringir las transferencias a tres o cuatro embriones para minimizar el riesgo de los embarazos múltiples que en nuestro propio programa se halla alrededor del 16% para los embarazos gemelares, del 1.6% para los embarazos triples y del 0.1-0.2% para los embarazos cuádruples. Ello generó una fuente insospechada de gametos femeninos excedentes y reveló también un acendrado sentimiento de solidaridad de las parejas infértiles que en más de un 90% aceptaron donar estos oocitos remanentes para solucionar el problema de pacientes con ausencia de gametogénesis.

Sin embargo, una vez más la tecnología introdujo un factor de desequilibrio y la posibilidad real y efectiva de la criopreservación de embriones, ha hecho desaparecer prácticamente la disponibilidad de gametos femeninos.

La maduración in vitro de oocitos rotulados como inmaduros y obtenidos durante el proceso de estimulación ovárica es factible pero los resultados logrados con preembriones originados en este tipo de oocitos han sido por demás descorazonadores. La industria ganadera y la veterinaria sin embargo han comenzado a obtener resultados positivos con la maduración invitro de oocitos inmaduros. Los esfuerzos de los biólogos y fisiólogos se concentran

ahora en la necesidad de entender a nivel molecular el proceso de maduración citoplasmática del oocito y es posible predecir que para fines de este siglo o comienzos del siguiente la biotecnología dominará el proceso con lo cual la obtención de ovarios donados, como ocurre con tantos otros órganos de la economía, proveerá una fuente de gametos femeninos madurados invitro que sometidos al proceso de fertilización asistida contribuirán a satisfacer la demanda de las enfermas sin gametogénesis.

Hasta aquí el proceso médico, científicamente expuesto, éticamente discutido y aceptable por lo menos en la mayoría de los centros de fisiología de reproducción y que hace factible la terapéutica de estos problemas hasta ahora imposibles de solucionar.

Pero es claro que paralelamente al hecho científico, que pone en manos del instrumento idóneo, el médico, el procedimiento terapéutico adecuado, surge la posibilidad de la obtención ilegal de estos órganos con la consiguiente posibilidad de comercialización de un proceso que por lo menos a mi modo de ver resulta desde todo punto de vista indeseable e inaceptable.

La reproducción asistida ha permitido también la donación embrionaria. El uso juicioso y científico de este procedimiento que algunos equiparan a una adopción prenatal, ha permitido profundizar en la comprensión de un fenómeno fisiológico de crucial importancia como es la nidación humana, cuyo conocimiento es claramente deficiente.

PRESENTAR LOS DATOS SOBRE VENTANA DE IMPLANTACION

Pero las posibilidades y la necesidad del estudio y comprensión de este fenómeno para tratar de corregir las fallas reproductivas, o al menos algunas de ellas, se han visto coartadas por la dificultad del estudio invitro del proceso fisiológico humano. Es posible predecir que los especialistas en reproducción de fines de este siglo y de principios del siglo siguiente podrán estudiar la interacción del preembrión humano con el endometrio mediante la utilización de cultivos o explantos de este órgano cuya técnica ha comenzado ya a desarrollarse.

La permisibilidad del uso de preembriones hasta los 14 días post concepción, aceptada por la mayoría de los códigos de ética de reproducción humana en el mundo, hace posible predecir que el conocimiento de los fenómenos de biología celular, de bioquímica, de inmunología, de biología molecular y de comunicación embriomaternal en el período de preimplantación y de postimplantación temprana, ha de estar en poder de los especialistas en reproducción humana a principios del siglo XXI, con lo cual el tratamiento de las fallas reproductivas o al menos de muchas de ellas, dejará de ser hecho en forma empírica para entrar en una fase de tratamiento científico.

Dediquémosle ahora un párrafo al espermatozoide sobre el cual felizmente se ha desencadenado una fiebre de investigación en proporciones epidémicas que sin embargo ha entregado al clínico muy poca información práctica o por lo menos de valor pragmático.

La fertilización asistida nos ha permitido entender con claridad que la esterilidad de algunos de estos pacientes se debe simplemente a la incapacidad de esos espermatozoides de completar el proceso de fertilización. Por otra parte, la aparición de la fertilización invitro en el ser humano ha convertido en obsoletos muchos de los procedimientos diagnósticos utilizados hasta hoy para evaluar la capacidad fertilizante y procreadora del espermatozoide. La prueba diagnóstica actual y final es la fertilización invitro utilizando el modelo humano. Los modelos animales para evaluar el espermatozoide humano carecen o van a carecer de sentido antes, mucho antes de fines de este siglo.

FACTOR MASCULINO EN FIV

Pero señores, en esta maraña de pasos biológicos sucesivos que la fertilización entraña, ¿cómo hemos venido a definirla en nuestra simpleza de clínicos? Simplemente fertilización significa para nosotros la presencia de 2 pronúcleos evidenciables en un determinado lapso posterior a la inseminación. Aún hemos podido calar un poco más hondo en este proceso y decir que la visualización de más de 2 pronúcleos indica la anormalidad del mismo. Sin embargo, una evaluación más profunda y más detallada permite entender con claridad la falacia de esta definición. La ausencia de 2 pronúcleos que caracteriza la falta de fertilización ¿significa la imposibilidad del espermatozoide de ligarse a la zona pelúcida por defectos en los receptores de uno de los gametos o de ambos? ¿Significa que la adhesión a los receptores se ha producido pero que por una falla enzimática o mecánica del espermatozoide o por una anomalía en las glicoproteínas de la zona la penetración se ha visto impedida? ¿O es que la penetración se ha producido hasta el nivel de la membrana vitelina y por problemas similares a los anteriores el espermatozoide no ha podido trasponerla? ¿O es que en realidad el espermatozoide ha transpuesto las barreras y ha penetrado en el vitelo pero por fallas intrínsecas de su cromatina o defectos de los factores de crecimiento del citoplasma del oocito la descondensación no se ha producido? ¿O es que la descondensación se ha producido pero la reconstitución de la membrana a partir de las organelas del oocito y la reconstrucción del pronúcleo masculino no se ha logrado, una vez más por defectos intrínsecos o extrínsecos? ¿O es que el pronúcleo único que observamos es el pronúcleo masculino formado mientras que el femenino ha desaparecido? Es bien claro entonces que cuando los clínicos y laboratoristas hablamos de falta de fertilización lo único que queremos significar es que no hemos visualizado

dos pronúcleos normales. Pero la esencia del problema permanece aún desconocida.

Con imaginación mecanicista y sin conocer la naturaleza íntima de la falla, nos hemos lanzado a tratar de ayudar al espermatozoide a penetrar utilizando técnicas de micro-manipulación que se hallan disponibles a través de la experiencia con animales de experimentación. A esto yo lo he llamado "fertilización asistida". ¿Cuáles son los resultados que hemos logrado?

RESULTADOS EN HAMSTERS Y HUMANOS

Sin embargo, la experiencia clínica parece demostrar que este tipo de tecnología está condenada al fracaso porque estos espermatozoides, muy posiblemente, son anómalos y el defecto que previene la fertilización es muy posible que se acompañe o sea la expresión de un defecto genómico más fundamental.

RESULTADOS DE MORFOLOGIA CON FERTILIZACION Y FALLAS REPRODUCTIVAS

Es posible entonces prever que este método no ha de solucionar los problemas del factor masculino con incapacidad de fertilización.

Por último, señores, es indudable que la calidad de los gametos femenino y masculino es distinta y determina la formación de preembriones que aunque morfológicamente similares demuestran una capacidad de implantación distinta y un potencial de desarrollo para producir embarazos normales a término también diferente.

RESULTADOS TRABAJO CON MOON

No cabe duda que para fines de este siglo o comienzos del que viene hemos de disponer de marcadores de calidad tanto para el oocito cuanto para los espermatozoides, así como también de marcadores de la calidad embrionaria que permitan predecir con certeza cuáles son los gametos que muestran una biología normal y cuáles son los embriones que presentan una capacidad de implantación y desarrollo adecuadas.

La multiplicación de estos ejemplos ciertamente no contribuiría a aclarar más los conceptos.

En el otro extremo del espectro la mejor comprensión de los fenómenos que conducen a la muerte ha comenzado también a generar dificultades y ya empezamos a tener que diferenciar una muerte cardíaca de una muerte cerebral, entre otras. Es curioso que hasta 48 horas después de establecida la muerte se puede lograr crecimiento de fibroblastos en cultivos de tejidos, lo que indica también que lo que parecía un hecho instantáneo e irreversible es un fenómeno

prolongado y que se desarrolla en etapas sucesivas en diferentes áreas de la economía. Es evidente que en los estadíos iniciales de la muerte es posible todavía reconocer vida así como en los estadíos iniciales de la vida es posible identificar células que mueren para que otras florezcan y se reproduzcan.

Todas estas cuestiones y muchas otras tanto o más espinosas deben ser discutidas a diario en nuestras reuniones profesionales; deben ser abiertas al conocimiento público, deben ser debatidas en todos los foros para que cuando cada individuo, cada paciente, cada médico tome posiciones, lo haga siempre desde la cúspide de sus conocimientos y nunca desde las profundidades de su ignorancia o de un dirigismo intelectual inaceptable. Las sociedades que aprenden a ventilar, discutir y entender sus problemas, son sociedades que pueden sobrevivir y que pueden progresar. Nada en la vida es inmutable y ciertamente la naturaleza no permite ni que se la esclavice ni que se la distorsione; simplemente pide que se la entienda y que se la respete.

Por otra parte estas discusiones se hacen más difíciles aún porque hay que tratar de conciliar en el caso específico de la reproducción humana, el interés de las parejas estériles al que los médicos debemos particular atención, con el interés del hijo por venir y con las normas impuestas y reconocidas por una sociedad que ciertamente no estaba preparada para cambios de esta magnitud. Es tarea fundamental de los médicos, y específicamente de los que trabajan en reproducción humana y de los científicos en general, el presentar al público con veracidad y sencillez las investigaciones que se realizan, las motivaciones para las mismas y los resultados que se obtienen. Solamente de esta manera vamos a adquirir credibilidad y vamos a lograr que la opinión pública confíe en sus científicos que son parte de la sociedad pero que al mismo tiempo tienen la enorme responsabilidad de conducirla y liderarla en su búsqueda de progreso y bienestar, que no es otra cosa que la búsqueda incesante del género humano para mejorar su calidad de vida, como lo dijimos al comienzo.

Sin poder desprenderme por completo de un pasado que ya no es realidad pero al que he pertenecido y que aún me aferra y traccionado hacia un futuro que me esfuerzo en comprender y vislumbrar, y al que ciertamente no domino del todo pero que aparece como un hecho definido e irreversible, he comenzado a sentir hace unos años una suerte de desgarramiento intelectual que quizá no es individual sino de toda una generación; de una generación que comenzó avanzando a paso de hombre y que se ha visto obligada a moverse a niveles de superconductividad. Muchos de esa generación no pudieron cambiar el paso y quedaron margi-

nados en el esfuerzo; otros que logramos al menos en apariencia mantener la sincronía sufrimos en el esfuerzo una desestabilización colosal y quizá ni tengamos años suficientes por delante para evaluar la verdadera magnitud de esa desestabilización. Sin embargo, son estas raras oportunidades como la que hoy tenemos entre ustedes las que nos permiten hacer este examen de conciencia, que aunque penoso nos ayuda a entender el sentido de nuestra vida pasada y nos da la agudeza para enfrentar la que aún nos queda por recorrer. Quizá de esta manera entendamos que cada uno de nosotros y por lo menos en lo que a mí respecta, debe vivir la vida como la profesión se practica y la práctica de la

profesión influye inexorablemente en la forma en que se juzga lo vivido y en la manera que se interpreta lo por vivir. La naturaleza en su infinita sabiduría, que no emana de otra cosa sino de una permanente experimentación, promueve el recambio de las generaciones para evitar que los que hemos vivido en el siglo XX tengamos que experimentar segundas y similares conmociones cuando ingresemos en el siglo XXI, como médicos o como individuos.

Profesor Perdomo: Esta es su cátedra ahora y para siempre. Un colega que no lo ha conocido le rinde con esta Clase Inaugural el homenaje que todos sus amigos y discípulos le hacen llegar a su actual morada de paz y eternidad.

Muchas gracias.