

Perfil Hormonal en Hombres Normales y en Pacientes Oligozoospermicos

G. Arata de Bellabarba,
N. Joa de Granados,
J. A. Oscuna Ceballos y
W. Bishop

INTRODUCCION

En la función reproductiva en el humano es necesaria la acción integrada del eje hipotálamo-hipófisis-gonada, sólo posible si hay una interrelación muy precisa entre los esteroides sexuales, las gonadotrofinas hipofisarias y la neurohormona hipotalámica (1). El sistema nervioso central participa, a través del hipotálamo, con la liberación de una hormona que estimula la síntesis y la liberación de las gonadotrofinas hipofisarias y que ha sido llamada hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas (LH-RH). Las gonadotrofinas estimulan las gonadas y éstas sintetizan y liberan esteroides sexuales los cuales regulan la función hipofisaria e hipotalámica mediante los llamados mecanismos de retro-alimentación.

Para un mejor conocimiento del eje hipotálamo-hipófisis-gonadas, es indispensable la cuantificación de la neurohormona, de las gonadotrofinas y de los esteroides sexuales. Hasta hace pocos años la cuantificación de las hormonas protéicas y de los esteroides involucrados en el ciclo reproductivo tenían serias limitaciones por exigir el uso de animales de laboratorio y cantidades de sangre u orina abundantes (Bioensayos). El desarrollo del radioinmunoanálisis para hormonas protéicas y esteroides en volúmenes pequeños de material biológico, ha permiti-

do establecer un perfil de la secreción de gonadotrofinas y esteroides sexuales durante el ciclo reproductivo en el humano. (6-11).

En el hombre se sabe que la producción de espermatozoides está bajo el control de las gonadotrofinas hipofisarias y de los andrógenos producidos por los testículos (12-13). Bajo el efecto de la LH hipofisaria, las células de Leydig liberan andrógenos los cuales a su vez actúan directamente sobre el epitelio germinal. La LH por sí sola es capaz de mantener la espermatogénesis durante períodos breves de tiempo en ratas y ratones hipofisectomizados, si se administra inmediatamente después de la operación. Sin embargo, para mantener en forma crónica esta función son necesarias tanto la LH como la FSH (14-15). Se sabe además, que existe un mecanismo bien definido de retroalimentación negativo entre hormona luteinizante y testosterona, mientras que la concentración de FSH no parece responder a cambios fisiológicos de esta última hormona. La concentración de FSH sólo aumenta bajo ciertas condiciones que cursan con gametogénesis disminuída (16-18).

Por otro lado la importancia de la prolactina en el proceso reproductivo del hombre no ha sido aún bien definida. La interacción entre gonadotrofinas y prolactina es importante para una normal espermatogénesis, ya que tumores productores de prolactina en la rata inducen hipogonadismo (19). En condiciones fisiológicas, la prolactina mantiene el trofismo de los órganos reproductivos accesorios (20). Más aún, en pacientes con hiperprolactinemia y oligozoospermia, el tratamiento con bromoergocriptina, droga

que disminuye la secreción de prolactina, produce un aumento concomitante de la cuenta espermática a valores dentro del rango de la normalidad (21).

Finalmente, en nuestro medio no hay patrones hormonales de la población normal que sirvan de referencia para valorar los distintos cuadros patológicos que se ven en la clínica de andrología. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue comparar los valores de gonadotrofinas hipofisarias, de prolactina y testosterona en un grupo de hombres normozoospermicos, en otro con fertilidad comprobada y un tercer grupo de pacientes oligozoospermicos.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron tres grupos de individuos. El primer grupo constó de 12 hombres de edad comprendida entre 22 y 35 años, que presentaron un espermograma normal y que no habían tenido hijos anteriormente (grupo 1: normozoospermia). El segundo grupo lo constituyeron hombres con edades comprendidas entre los 23 y 48 años edad, con hijos (grupo 2: fértiles); y por último, el tercer grupo estuvo integrado por 20 pacientes de la consulta de Andrología del Hospital Universitario de Los Andes, con diagnóstico de oligozoospermia de origen desconocido, con volumen testicular normal (grupo 3: oligozoospermia). En los grupos 1 y 3 se realizó un espermograma una semana antes de la toma de sangre. La toma de muestra se efectuó entre las 10:00 -11:00 am, en número de 3 para el grupo 1 (cada 30 minutos), 2 en el grupo 2 (10:00 - 11:00 am) y una sola en el grupo 3 (10:00 am). En

Laboratorio de Investigación de Neuroendocrinología y Reproducción (LINER) y Laboratorio de Andrología, Facultad de Medicina, ULA. Aptdo 42. Mérida-Venezuela.

todos ellos la sangre fue recolectada en un tubo que contenía EDTA como anticoagulante; se centrifugó y se obtuvo el plasma, el cual fue almacenado a -10° C hasta el momento de las determinaciones hormonales.

Todas las hormonas se determinaron por radioinmunoanálisis. Las hormonas peptídicas (LH, FSH y prolactina) se cuantificaron usando la técnica del doble anticuerpo (6-7). El marcaje de las hormonas se realizó según el método de la cloramina T, usando I-125-S-4 de NEN como trazador. Para el ensayo de LH se utilizó material suplido por el NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS, METABOLISM & DIGESTIVE DISEASES; para el ensayo de FSH y prolactina se utilizó el kit obtenido de Calbiochem. La testosterona se cuantificó según el método descrito por Abraham y col. (9) con ligeras modificaciones según el esquema siguiente:

- Extracción de la testosterona con éter etílico fresco; el porcentaje de recuperación de la hormona fue del 95 por ciento.
- La reacción inmunológica se realizó usando como trazador testosterona marcada con tritio y el anticuerpo fue obtenido del Laboratorio del Dr. Guy Abraham;
- El complejo antígeno anticuerpo y el antígeno libre fueron separados con mezcla de carbón dextrán.

En el análisis estadístico de los resultados obtenidos, se comprobó que los valores de las variables LH, FSH, prolactina y testosterona se ajustan a una distribución normal mediante el test de bondad de ajuste (X^2). Para comparar las medias de los tres grupos, se utilizó el contraste F (Fisher), análisis de varianza de un sólo factor. También se usó el Student Test cuando se hizo inferencia respecto a la diferencia entre dos medias.

RESULTADOS

La Tabla No. 1 muestra los valores de las concentraciones de LH y testosterona sérica en los grupos de hombres normozoospermicos y fértiles, obtenidos entre las 10:00-11:00 am. No se encontró diferencia significativa en los 2 grupos indicando que ninguna de estas hormonas mostró variación en el lapso estudiado.

TABLA 1.-VARIACIONES DE LA CONCENTRACION DE LH Y TESTOSTERONA EN HOMBRES NORMALES ENTRE LAS 10am.-11am

GRUPO	TIEMPO	LH (mIU/ml.)	T (ng/ml.)
NORMOZOOSPERMICOS	10.00am.	2.88 ± 0.36	6.78 ± 0.64
	10.30am.	2.68 ± 0.33	6.79 ± 0.63
	11.00am.	3.21 ± 0.42	6.74 ± 0.58
FERTILES	10.00am.	2.43 ± 0.34	6.84 ± 0.35
	11:00am.	2.68 ± 0.31	6.41 ± 0.42

Los resultados se expresan en promedio ± error standard.

En la figura No. 1 se muestran los perfiles hormonales en los 3 grupos estudiados. Sólo en los valores de la concentración plasmática de LH se en-

contró una diferencia significativa a un $P < 0.001$, siendo los valores de esta hormona más elevados en el grupo de oligozoospermicos.

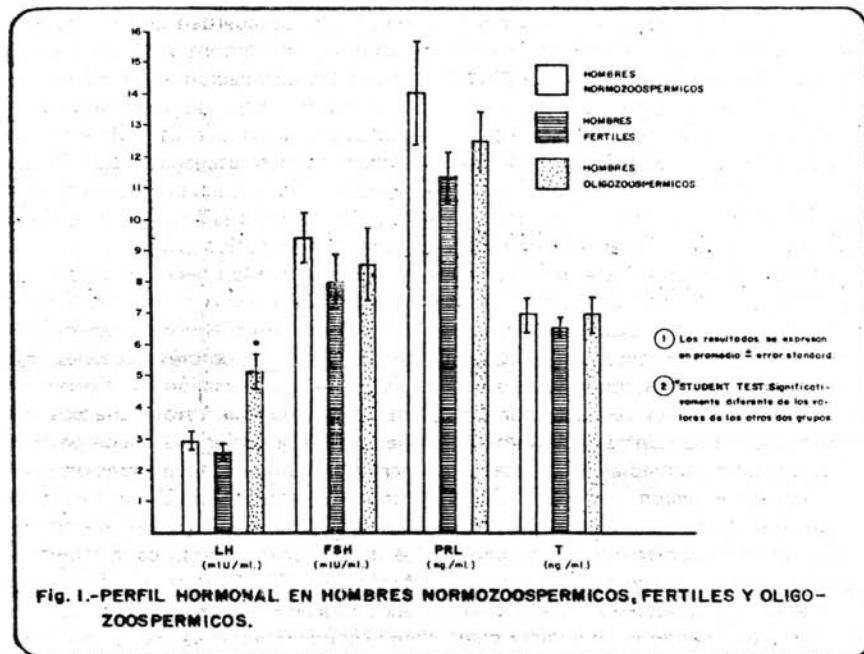


Fig. 1.-PERFIL HORMONAL EN HOMBRES NORMOZOOSPERMICOS, FERTILES Y OLIGOZOOSPERMICOS.

Al estudiar el tipo de distribución que siguen las variables LH, FSH, PRL y testosterona usando el test de bondad de ajuste (X^2), encontramos que la distribución de frecuencia observada se ajusta a la distribución de frecuencia teórica normal (Tabla No. 2).

DISCUSION

Las determinaciones hormonales realizadas en hombres normozoospermicos y en hombres fértiles, nos permiten tener el perfil hormonal normal en nuestro medio para usarlo como punto de comparación para establecer un diagnóstico.

Si bien es cierto que la testosterona tiene un ritmo circadiano que alcanza su máxima concentración durante la noche (22), en este trabajo, el valor promedio de testosterona que se obtuvo en muestras tomadas entre las 10:00

Si bien es cierto que la testosterona tiene un ritmo circadiano que alcanza su máxima concentración durante la noche (22), en este trabajo, el valor promedio de testosterona que se obtuvo en muestras tomadas entre las 10:00

TABLA 2.-CONTRASTE DE LA BONDAD DE AJUSTE

VARIABLE	VALOR DE χ^2 QUE SEPARA EL 5% SUP.	VALOR χ^2 CALCULADO
LH	$\chi^2(1;0.05) = 3.8414$	$\chi^2 = 2.24$
FSH	$\chi^2(3;0.05) = 7.8147$	$\chi^2 = 5.54$
PRL	$\chi^2(2;0.05) = 5.9914$	$\chi^2 = 2.32$
T	$\chi^2(2;0.05) = 5.9914$	$\chi^2 = 1.99$

DECISION: La distribución de los valores de las variables (LH, FSH, PRL y T) se ajusta a la distribución normal teórica.

y las 11:00 am, no mostró variaciones significativamente diferentes en los hombres normozoospermicos y fértiles (Tabla No. 1).

Con respecto a la relación entre LH y testosterona conocemos gracias al uso de técnicas de muestreo rápido, que los niveles de gonadotropinas plasmáticas en el hombre normal son pulsátiles (23-25) y que durante el día uno de cada tres picos de LH es seguido 45 a 80 minutos más tarde, por un aumento significativo de testosterona (22). Sin embargo en este estudio no se observó una correlación entre testosterona y LH plasmáticos en los hombres normozoospermicos y fértiles.

Por otro lado, es conocido que la liberación de LH es regulada por un aumento de la concentración plasmática de testosterona mediante un sistema de retroalimentación negativo (26). Sorpresivamente, en este estudio, los pacientes oligozoospermicos presentan LH plasmática elevada con una concentración de testosterona en plasma normal. Aun cuando es indudable que la testosterona es un factor que controla la secreción de LH, estos resultados sugieren que el sistema de retroalimentación LH-testosterona está alterado, posiblemente debido a que otros factores, diferentes a la testosterona, regulan el sistema como la han postulado otros investigadores (27), o a que existe una insuficiente respuesta de la célula de Leydig a la LH.

Cuando se comparan los promedios de FSH entre los tres grupos estudia-

dos, no se encuentran diferencias significativas, ni tampoco correlación entre espermograma y FSH en el grupo de pacientes oligozoospermicos. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Franchimont y col., el cual no encuentra correlación entre FSH y espermograma pero sí una correlación positiva cuando analiza FSH en relación con espermatogénesis. La FSH está aumentada en aquellos casos en que la gametogénesis está detenida en el estado de espermátida (16).

Se sabe que la liberación de prolactina tiene un ritmo circadiano. En estudios recientes se encontró que durante el sueño en hombres normales hay una estrecha correlación entre prolactina y testosterona; estos hallazgos sugieren que la prolactina puede participar en la regulación de la secreción nocturna de testosterona (28). Por otro lado, la hiperprolactinemia en el hombre es un factor que modifica la espermatogénesis (19). En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la concentración de prolactina entre los tres grupos de hombres estudiados. Esto nos permite descartar el hecho de que la oligozoospermia que se encuentra en estos pacientes sea ocasionada por un aumento de prolactina.

RESUMEN

Se estudiaron los perfiles hormonales de LH, FSH, prolactina y testosterona en grupos de sujetos normozoospermicos, en otro con fertilidad

comprobada y en pacientes con oligozoospermia idiopática. No se encontró ninguna variación significativa de la LH ni de la testosterona plasmática en las diferentes muestras de sangre obtenidas entre las 10:00 y 11:00 am. en los hombres normozoospermicos y fértiles. Además, en los pacientes con oligozoospermia idiopática no hubo variación significativa en los valores de FSH ni de prolactina en sangre, indicando que la alteración de la espermatogénesis en ellos no obedece a un aumento de prolactina. En estos mismos pacientes sólo se observó un aumento significativo de LH en sangre que no se correlacionó con un descenso de testosterona. Esto sugiere que el sistema de retroalimentación negativa entre LH y testosterona está alterado.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Mc Cann, S.M. Dharival, A.P.S., Porter, J.C.—Am. Rev. Physiol. 30: 589. 1968.
- 2.— Guillemin, R.—Am. Rev. Physiol. 29: 313. 1967.
- 3.— Shally, A.V., Kastin, A.J., Arimura, A.—Amer. J. Obstet. Gynecol. 114:423. 1972.
- 4.— Schally, A.V.; Kastin, A.J. Matsuo, H. Baba, Y. Redding, T.W. Nair, R.M.C. Debeljuck, L. White, W.F.—Science 173:1073. 1971.
- 5.— Schally, A.V. Arimura, A. Redding, T.W. Debeljuck, L. Carter, W. Dupont, A., J.A Vilchez-Martínez.—Endocrinology 98:380, 1975.
- 6.— Midgley, A.R. Jr.—Endocrinology 79: 10, 1966.
- 7.— Midgley, A.R. Jr.—J. Clin. Endocrinol. Metab. 27:295. 1967.
- 8.— Pérez-Palacios G. Mendoza. F.—Rev. Biol. Med. Nucl. 2:179. 1970.
- 9.— Coyotupa, J. Parlow. A.F., Abraham, G. E.—Analyt. Letters 6:147. 1973.
- 10.— Ryan, R.J. Cloutier, M.D. Hayler, A.B. Paris, J., Randall, R.V.—Med. Clin. N. Amer. 54: 1049. 1970.

- 11.— Jaffee, R.B., Midgley, A.R.—*Ob. Gyn. Survey.* 24:200. 1969.
- 12.— Boccabella, A.V.—*Endocrinology* 72:787. 1963.
- 13.— Manu, T.—*Rec. Prog. Horm. Res.* 12:352. 1956.
- 14.— Van Rees, G. P.—*Acta Endocr.* 36:485. 1961.
- 15.— Woods, M.C. Simpson, M.E.—*Endocrinology* 69:91. 1961.
- 16.— Franchimont, P. Millet, D. Vendrely, E. Letau, J. Legros. J.J., Netter, A.—*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34:1003. 1972.
- 17.— Rosen, S.W., Weintraub, B.D.—*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32:410. 1971.
- 18.— Wide, L. Kjesseler, B.—*Acta Endocr.* 62:299. 1969.
- 19.— Fang, V.S. Refetof, S., and Rosenfield, R.L.—*Endocrinology* 95:991. 1974.
- 20.— Negro-Vilar, A. Krulich, L., McCann, S.M.—*Endocrinology* 93:660. 1973.
- 21.— Shmuel Segal, M.D. Wolfe, Z. Polishnik, M. Menashe, Ben-David.—*Fertil Steril* 27:1425. 1976.
- 22.— Judd, H.L. Parker, D.C. Rakoff, J.S. Hopper, B.P., Yen, S.S.C.—*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38:134. 1973.
- 23.— Santen, R.J. Bardin, C.W.—*J. Clin. Invest.* 52:2617. 1973.
- 24.— Naftolin, F. Yen, S.S.C., Tsai, C.C.—*Nat. New. Biol.* 236:92. 1972.
- 25.— Rulin, R.T. Kales, A. Adler, R. Fagan, T., Odell, W.—*Science* 175:196. 1972.
- 26.— Peterson, N.T. Midgley Jr. A.R., Jaffe, R.B.—*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28:1473. 1968.
- 27.— Hopkinson, C.R.N. Mauss, J. Schenck, B. Fritze, F., and Hirschhauser, C.—*Andrologia* 9:216. 1977.
- 28.— Rubin, T.R. Poland, R.E., and Tower, B.B.—*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42:112. 1976.

pathic oligozoospermia.

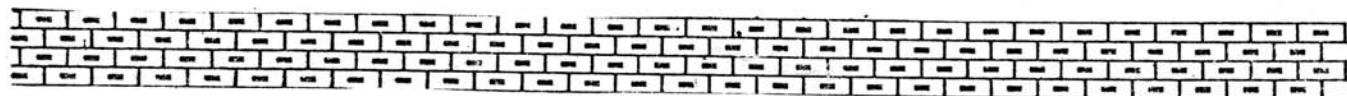
We were not able to find any significant variation in the plasma levels of LH and testosterone in the different blood samples obtained between 10:00 am. and 11:00 in both the normozoospermic and the fertile subjects. Moreover, in the group of patients with idiopathic oligozoospermia; there was not any significant variation in the blood values of both FSH and prolactine, which allow us to say that the spermatogenesis derangement in them is not related with an increase in serum prolactine. In the same group of patients we observed a significant increase in blood LH which was not correlated with a reduction in testosterone levels. This was interpreted as a consequence of an alteration in the negative feedback system between LH and testosterone.

Reconocimientos:

Los autores expresan su agradecimiento al CONSEJO DE DESARROLLO CIENTIFICO Y HUMANISTICO de la U.L.A., que hizo posible este estudio a través del financiamiento del mismo.

SUMMARY

We present the LH, FSH, prolactine and testosterone profiles in normozoospermic subjects, in a group of proved fertile men and in patients with idio-



(Viene de la pag. 173)

cen un daño cerebral similar, algunos extremadamente difíciles de probar en la clínica, como son: anomalías congénitas del cerebro, infecciones intrauterinas, parto prematuro, retardo en el crecimiento intrauterino y parto traumático. El papel de los anestésicos y analgésicos es incierto. El atraso materno puede causar liberación de catecolaminas que traerá una disminución del flujo sanguíneo uterino e hipoxia fetal. ¿El stress materno resultará en daño cerebral fetal?

Mientras que, es de una gran necesidad para el clínico tener un método de diagnóstico de asfixia fetal, es aún más

importante el desideratum de un método para reconocer la disfunción neurológica del feto en el útero.

Los estudios hechos relacionando las complicaciones obstétricas con la parálisis cerebral, reflejan más bien el efecto de peso bajo al nacer que el potencial de asfixia de las complicaciones.

Sostener que, el obstetra es responsable de cada caso de parálisis cerebral basado en la tesis de que, la asfixia perinatal fetal, es comunmente seguida de daño cerebral es injusto.

Niswander; K.R. *Am. J. Obst. Gynec.* 133:358, 1979.