



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

**“EFECTO DEL TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA SOBRE LA
PROLACTINA, VOLUMEN SEMINAL, CONCENTRACIÓN, MOVILIDAD Y
MORFOLOGÍA ESPERMÁTICA EN PACIENTES INFÉRTILES CON
PROLACTINA ENTRE 10 y 20 ng/ml”**

T E S I S

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

DR. WALTER ROBERTO MOLINA CHANG

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DRA. MIRNA ECHAVARRIA SANCHEZ
MÉDICO ADSCRITO DEPARTAMENTO DE ANDROLOGÍA
DIRECTORA DE TESIS

MÉXICO, DF. 2012



INPer



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“EFECTO DEL TRATAMIENTO CON BROMOCRIPTINA SOBRE LA PROLACTINA, VOLUMEN SEMINAL, CONCENTRACIÓN, MOVILIDAD Y MORFOLOGÍA ESPERMÁTICA EN PACIENTES INFÉRTILES CON PROLACTINA ENTRE 10 y 20 ng/ml”

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Enseñanza

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

Profesor Titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

DRA. MIRNA ECHAVARRIA SANCHEZ

Directora de Tesis

Médico Adscrito al Departamento de Andrología
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

AGRADECIMIENTOS

A Dios por el regalo de la vida, la salud, la familia y todas las oportunidades que me ha brindado.

A mis padres y hermanas por su cariño, apoyo y motivación para seguir adelante

A Silvia por ser ejemplo de perseverancia y amor.

A mis amigos por su apoyo y comprensión.

A todos y cada uno de mis maestros en esta travesía de 2 años por su experiencia y conocimientos aportados.

Al Instituto Nacional de Perinatología.

Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por la Secretaría de Relaciones Exteriores del Gobierno de México.

INDICE

	Página
Resumen	01
Abstract	02
Introducción	03
Objetivo	04
Materiales y métodos	05
Análisis estadístico	06
Resultados	07
Discusión	09
Conclusiones	12
Referencias	13
Cuadros	16
Figuras	21

Resumen

Introducción: La Prolactina (PRL) es un modulador funcional del eje Hipotálamo – hipófisis – testículo. Su elevación (hiperprolactinemia) puede producir hipogonadismo, induciendo un arresto en la espermatogénesis, disminuye la movilidad y morfología normal de los espermatozoides. Algunos autores han definido hiperprolactinemia como la elevación de prolactina por arriba de 10 ng/ml.

Objetivos: Evaluar si el tratamiento con bromocriptina por 6 meses en pacientes infértiles con prolactina entre 10 y 20 ng/ml mejora los parámetros de: volumen seminal, concentración, movilidad y morfología espermática así como los niveles séricos de prolactina.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrolectivo, longitudinal. Se incluyeron hombres infértiles con niveles séricos de PRL entre 10 y 20 ng/ml entre enero 2008 y diciembre 2010 de Clínica de Andrología del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Se excluyeron aquellos con otras endocrinopatías no controladas, infecciones seminales, alteraciones de los conductos eyaculadores, alteraciones genéticas entre otras.

Resultados: Diecisiete pacientes fueron incluidos en el estudio. Luego de 6 meses de tratamiento, los niveles de PRL mostraron disminución significativa (15.35 ng/ml, 8.19 ng/ml, 5.23 ng/ml; basal, 3 y 6 meses respectivamente. $p < 0.001$). La concentración espermática mostró diferencia luego de 3 meses de tratamiento con bromocriptina, pero no entre el valor basal y 6 meses de tratamiento (72.0×10^6 /ml y 90×10^6 /ml; basal y 3 meses. $p 0.009$). El total de células móviles solo mostró diferencia entre los niveles basales y luego de 3 meses de tratamiento (68.25×10^6 y 110.11×10^6 espermatozoides, respectivamente. $p \leq 0.05$).

Conclusiones: El tratamiento con bromocriptina en pacientes infértiles con prolactina entre 10 y 20 ng/ml disminuye los niveles séricos de PRL, sin embargo esto no afecta los parámetros seminales de: volumen seminal, concentración, movilidad y morfología espermática.

Palabras claves: Prolactina, bromocriptina, infertilidad masculina, parámetros seminales.

Abstract

Background: Prolactin (PRL) is a Hypothalamus – pituitary – testicle axis functional modulator. Hiperprolactinemia induces hypogonadism and this causes an arrest in spermatogenesis, lowers motility and normal morphology. Some authors defined hiperprolactinemia as serum PRL level \geq 10 ng/ml.

Objective: To evaluate if 6 months treatment with bromocriptine in infertile men with serum PRL levels between 10 and 20 ng/ml improves semen parameters such as seminal volume, sperm concentration, motility and normal morphology, as well as lower serum PRL levels.

Materials and Methods: This is a longitudinal, retrospective, observational study. It included infertile men with serum PRL levels between 10 and 20 ng/ml from January 2008 through December 2010. We excluded those with uncontrolled endocrinopathies, seminal infections, ejaculatory duct problems, genetic problems.

Results: Seventeen men were included in the study. After treatment for 6 months, serum PRL levels showed a significant reduction (15.35 ng/ml, 8.19 ng/ml, 5.23 ng/ml at 0, 3 and 6 months respectively. $p < 0.001$). Sperm concentration showed difference just after 3 months of treatment, but not between 0 and 6 months of treatment (72.0×10^6 /ml and 90.0×10^6 /ml at 0 and 3 months respectively. $p = 0.009$). Same difference between 0 and 3 months was observed in the total motility cell count (68.25×10^6 and 110.11×10^6 sperms. $p \leq 0.05$).

Conclusions: Bromocriptine treatment in infertile men with serum PRL levels between 10 and 20 ng/ml lowers serum PRL levels, but this doesn't impact on seminal parameters such as seminal volume, sperm concentration, motility and normal morphology.

Key words: Prolactin, bromocriptine, male infertility, seminal parameters.

Introducción

La PRL, codificada en el cromosoma 6 (1), es una hormona protéica sintetizada en la hipófisis anterior (2). Es un modulador funcional del eje hipotálamo – hipófisis – testículo. Estudios en ratas con deleción del receptor para PRL han mostrado fertilidad disminuida o infertilidad (3). Los receptores de PRL se encuentran presentes en todas las etapas del ciclo del epitelio seminífero y en la superficie de las células de Leydig (4). También se encuentran en todas las fases de los espermatocitos y espermátides en las ratas y en humanos (4, 5). En las células de Leydig, la PRL está involucrada en el mantenimiento de la morfología y el incremento en los receptores de LH. Junto con la LH disminuye la actividad de la aromatasa e incrementa la esteroidogénesis y la producción de andrógenos (5). Dentro de los efectos de la PRL sobre los espermatozoides se encuentran: un incremento en la unión del calcio, aumento del transporte del eyaculado y los espermatozoides a nivel del epidídimo, mantenimiento en la movilidad y unión al ovocito y, una reducción en el tiempo requerido para adquirir capacitación (5). También se encuentran receptores de PRL en las vesículas seminales y la próstata (4).

La hiperprolactinemia se define como la elevación de los niveles de PRL por arriba del rango normal. Los valores normales en los hombres son por debajo de 20 ng/ml (6), aunque otros autores refieren que es por debajo de 10 ng/ml (7 - 9). Algunas causas de hiperprolactinemia se enumeran en el cuadro I. La hiperprolactinemia induce un hipogonadismo, inhibiendo la secreción pulsátil de GnRH y consecuentemente inhibe FSH, LH y la secreción de testosterona; esto induce un arresto en la espermatogénesis, disminuye la movilidad y la calidad de los espermatozoides, y también produce alteraciones morfológicas similares a las observadas en los testículos prepúberes (10).

En el hombre, la hiperprolactinemia juega un papel importante en la reproducción. Casi el 10% de los hombres con disfunción eréctil padecen de hiperprolactinemia (11). Cuando se estudian hombres con hiperprolactinemia, se ha encontrado hasta un 88% de incidencia de disfunción eréctil (12). En los hombres infértiles, la hiperprolactinemia se encuentra en un 10% de los

pacientes (8). Otros problemas que se presentan en el hombre son: disminución de la libido, impotencia, disminución en la producción seminal, infertilidad, aumento de peso y osteoporosis. Muy raras veces se produce ginecomastia y galactorrea (9). En estudios en animales se ha visto que la hiperprolactinemia inducida por fármacos puede provocar daño al ADN de los espermatozoides (13). Aiman (1988) y Gonzales (1992) observaron en estudios en hombre infértiles que la elevación de la concentración de PRL afectaba directamente la concentración y movilidad de los espermatozoides y al presentar elevación en los niveles plasmáticos, se observaba disminución de estos parámetros (14, 15).

Desde su aparición hace ya más de 2 décadas, la bromocriptina ha sido el tratamiento de elección para la hiperprolactinemia tanto en hombres como mujeres. El uso de este medicamento ha demostrado una normalización de los niveles de prolactina en un 80 – 90% de los pacientes (16). Los estudios en hombres, han demostrado que tanto el uso de bromocriptina, quinagolide y cabergolina fueron igualmente efectivos para normalizar los niveles de prolactina y la función gonadal y sexual, incluyendo la libido y la función espermática (16).

En la clínica de Andrología del Instituto, se observan pacientes que presentan alteraciones seminales con niveles de prolactina entre 10 y 20 ng/ml sin ninguna otra causa. El objetivo de este estudio es evaluar si el tratamiento con bromocriptina por 6 meses en pacientes infértiles con PRL entre 10 y 20 ng/ml mejora los parámetros de: volumen seminal, concentración, movilidad y morfología espermática así como los niveles séricos de PRL.

Materiales y métodos:

Este es un estudio observacional de una cohorte histórica. Se revisaron todos los expedientes de los pacientes que presentaron niveles de PRL inicial entre 10 y 20 ng/ml entre enero 2008 y diciembre 2010 con al menos 1 espermatozoides basal y 2 espermatozoides luego del inicio de tratamiento con bromocriptina. Se encontraron 256 pacientes quienes presentaron los niveles de prolactina inicial entre los valores antes mencionados. De estos, se descartaron 87 que presentaron niveles confirmatorios de prolactina por debajo de 10 ng/ml. Ciento cuarenta y cuatro presentaban criterios de exclusión (hipotiroidismo no corregido, diabetes no controlada, dislipidemia no controlada, varicocele GIII no corregido, infección seminal no tratada, obstrucciones en los conductos eyaculadores, quimioterapias previas, alteraciones genéticas menos de 3 espermatozoides o falta de seguimiento). Ocho suspendieron bromocriptina durante el seguimiento. Se incluyeron en el estudio 17 casos (Figura 1).

Para el análisis de hormonas (PRL, LH, FSH, estradiol, testosterona total), las muestras sanguíneas fueron tomadas en ayunas. Luego el suero centrifugado y se procesó por medio de un analizador *IMMULITE 2000* marca Siemens. Este sistema utiliza el método de inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (17).

El análisis seminal se llevó a cabo de la siguiente forma: Las muestras fueron obtenidas de los pacientes con 2 a 6 días de abstinencia sexual, en un cuarto contiguo al área de laboratorio de andrología por medio de masturbación y eyaculación en un recipiente de plástico estéril de boca ancha. Esta muestra fue entregada inmediatamente al personal de laboratorio quienes rotularon el frasco y lo colocan en una cámara de baño maría a 37C protegido de la luz. Luego de 60 minutos, se extrae completamente la muestra y se miden sus características físico-químicas (licuefacción, aspecto, viscosidad, pH y volumen). El volumen del eyaculado se midió usando cilindros graduados en mililitros con base cónica.

Luego de la medición del volumen, se homogeniza la muestra con una pipeta plástica evitando la formación de espuma. Se toma una muestra de 10 mL y se coloca en portaobjetos, se

cubre con el cubreobjetos sin que se formen burbujas. Se coloca al microscopio de luz y se realiza el recuento de la movilidad espermática (solo se tomó en cuenta la movilidad progresiva rápida y progresiva lenta). A continuación se realiza el recuento de espermatozoides y por último con un aumento de 400x en el microscopio de contraste de fase, se analiza la morfología de los espermatozoides. Los procedimientos de recuento espermático, movilidad espermática y morfología se realizan por duplicado y utilizando los criterios de normalidad descritos en el manual de la OMS 4ª edición (18).

Las principales variables de resultado a analizar en este estudio fueron la PRL sérica, el volumen seminal, concentración, movilidad y morfología espermática. Otras variables analizadas fueron el Total de Células Recuperables (TCM) que se calcula así: volumen seminal x concentración espermática x movilidad espermática / 100. Expresa el número (millones) de espermatozoides móviles por eyaculado (19). También se calculó el Índice de Células Recuperables (ICR) el cuál es más estable estadísticamente para analizar. Se calcula así: TCM x morfología /100. Expresa el número (millones) de espermatozoides móviles con morfología normal por eyaculado (19).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central, de dispersión y de posición para las diferentes variables descritas. Para el análisis de inferencias estadísticas de PRL, volumen seminal, concentración, movilidad y morfología espermática, se realizó la prueba normalidad de Kolmogorov – Smirnov. Si cumple criterios de normalidad, se utilizó estadística paramétrica (ANOVA de 1 vía de medias repetidas). En caso de no cumplir los criterios de normalidad, se utilizó estadística no paramétrica (ANOVA de rangos). Para evaluar diferencia entre los grupos, se utilizó la prueba de Tukey. Se tomó como significancia estadística el valor $p \leq 0.05$. El análisis se realizó con el programa estadístico SigmaStat 3.5.

Resultados

Los datos demográficos de los pacientes se presentan en el cuadro II. La edad media de los pacientes fue de 33 años (± 5.76) con un IMC de 26.98 kg/m^2 (± 17.10). El 76.48% de los pacientes presentaban infertilidad primaria y 23.52% infertilidad secundaria. Se evaluaron otras variables asociadas a hiperprolactinemia encontrándose alteración de la libido (17.76%), disfunción eréctil (17.64%), impotencia (11.76%) y disminución en el eyaculado (11.76%). Ninguno de los casos evaluados presentó alteraciones en el orgasmo. El 41.18% de los participantes presentaron varicocele grado 1 o 2. La dosis media semanal utilizada de bromocriptina fue de 8.18 mg con un rango mínimo y máximo de 3.75mg a 12.5mg a la semana. Los valores hormonales y seminales basales se muestran en el cuadro III. Se encontró que los pacientes tenían una prolactina promedio de 15.35 ng/ml con testosterona promedio de 17.05 nmol/L. Dentro de los parámetros seminales se observó una media de volumen seminal de 2.61 ml y morfología de 5.47%. Las medianas de la concentración y movilidad espermática fueron 72.0 millones de espermatozoides/ml y 56%, respectivamente.

Los resultados de los valores basales y de 3 y 6 meses luego del tratamiento de bromocriptina por paciente, se presentan en el cuadro IV. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de ANOVA de medias repetidas para la PRL, el volumen seminal y la morfología espermática. Se observó diferencia en cuanto a la reducción de los niveles de prolactina, luego del tratamiento con bromocriptina. Los niveles medios (DE) de la PRL a nivel basal y luego de 3 y 6 meses de tratamiento fueron $15.35 (\pm 2.25) \text{ ng/ml}$, $8.19 (\pm 4.22) \text{ ng/ml}$ y $5.23 (\pm 3.54) \text{ ng/ml}$ respectivamente (figura 2). Se encontró diferencia entre los niveles basales y luego de 3 meses de tratamiento y entre los niveles basales y 6 meses luego de tratamiento. No se encontró diferencia entre los niveles medios entre 3 y 6 meses de tratamiento.

Con respecto a los parámetros seminales, el volumen seminal no mostró diferencia de los valores medios luego de 6 meses de tratamiento comparados con los niveles basales. Los valores medios se presentan en el cuadro V y su representación gráfica en la figura 3. La

morfología de los espermatozoides no mostró diferencia entre los valores basales ni luego de 3 y 6 meses de tratamiento. Los valores medios se presentan en el cuadro V y su representación gráfica en la figura 4.

Para la concentración espermática y la movilidad espermática se utilizó la prueba de ANOVA en rangos y en el cuadro V se presentan las medianas de valores obtenidos su representación gráfica se observa en la figura 5 y 6 respectivamente. Se encontró diferencia en los valores de concentración espermática luego de 3 meses de tratamiento con bromocriptina, pero no entre los 3 y 6 meses de tratamiento ni entre los valores basales y 6 meses de tratamiento. La movilidad espermática no mostró diferencia luego del tratamiento con bromocriptina incluso luego de 6 meses de tratamiento.

El TCM y el ICR fueron analizados por medio de la prueba de ANOVA en rangos y en el cuadro V se presentan las medianas de los valores obtenidos y su representación gráfica se observa en las figuras 7 y 8 respectivamente. Con respecto a el TCM se encontró diferencia entre los valores basales y los obtenidos luego de 3 meses de tratamiento, pero no entre el resto de los grupos (68.25×10^6 espermatozoides vs 110.11×10^6 espermatozoides. $p \leq 0.05$). Los resultados del ICR no mostraron diferencia significativa.

Discusión

El presente estudio en el que se evaluó el efecto del tratamiento con bromocriptina de pacientes infértiles con PRL entre 10 y 20 ng/ml que presentaban alguna alteración seminal mostró que luego del tratamiento con este medicamento, los niveles de PRL se reducen significativamente. También se observó una ligera mejoría en cuanto a la concentración espermática, sin embargo los parámetros de volumen seminal, movilidad y morfología espermática no cambian.

El estudio fue realizado de forma retrolectiva ya que a pesar de que se encontraron 256 pacientes con PRL entre el rango mencionado, al momento de realizar las pruebas confirmatorias, cerca de un 34% presentan niveles séricos de PRL por debajo de 10 ng/ml. También podemos observar que son muy pocos los pacientes que luego de corregir otras causas que pueden alterar la espermatogénesis, continúan presentando PRL por arriba de 10 ng/ml. En el Instituto no está normado el tratamiento con Bromocriptina de los pacientes con niveles de PRL por debajo de 20 ng/ml por lo que solo se encontraron 25 pacientes que tomaron este medicamento luego de corregir otras causas de infertilidad. Sin embargo de estos 25 pacientes 8 descontinuaron su tratamiento, desafortunadamente, en los expedientes no se detalla la causa.

El grupo de pacientes evaluado, es un grupo de hombres jóvenes con un promedio de edad de 33 años, con sobrepeso, algo muy frecuente en la población mexicana. De todos los pacientes evaluados, solo uno presentaba obesidad G1 con 30.3 kg/m^2 de IMC. Aunque algunos autores como Koloszár (20) mencionan que la obesidad se asocia a una disminución en la concentración espermática, meta-análisis más recientes concluyen que la obesidad no afecta los parámetros seminales (21). Un 41% de los pacientes analizados presentaron varicocele grado 1 o 2, se decidió dejar a estos pacientes ya que los efectos del varicocele sobre los parámetros seminales aún son controversiales. Autores como Zargooshi concluyen que incluso los altos grados de varicocele no se asocian a afectos deletéreos sobre la concentración y movilidad de los espermatozoides (22).

Aunque las dosis recomendadas de bromocriptina van desde 2.5 mg hasta 15 mg/día (16), en este estudio las dosis utilizadas fueron menores ya que los niveles de PRL son menores que los presentados por paciente con hiperprolactinemia definida como PRL mayor a 20 ng/ml. Esto demuestra que la disminución en los niveles de PRL es dosis dependiente.

En los casos de hiperprolactinemia, ocurren alteraciones en la pulsatilidad de la GnRH, lo cual afecta la secreción de las gonadotropinas y posteriormente los niveles de testosterona (10, 23), sin embargo en este estudio, solamente 1 de los pacientes presentó niveles de testosterona por debajo del límite inferior, por lo que en este grupo de pacientes, la causa de las alteraciones en los parámetros seminales no puede atribuirse a un efecto hipogonádico. Hallazgos similares se encuentran en otros estudios (7).

Al evaluar los niveles de PRL luego del tratamiento de bromocriptina, se observó diferencia significativa en cuanto a la reducción de los niveles de la misma. Este efecto se ve tan temprano como a los 3 meses, aunque por otros estudios, sabemos que esta disminución se observa incluso, desde 4 semanas luego del tratamiento (24). La concentración espermática también mostró cambios significativos, hubo un incremento de las medias de 72 millones/ml a 90 millones/ml durante los primeros 3 meses de tratamiento, estos hallazgos son consistentes con los encontrados en otros estudios en los que se ha utilizado bromocriptina (25), sin embargo al comparar los niveles basales con los obtenidos luego de 6 meses de tratamiento, el aumento en la concentración espermática deja de ser significativo, por lo que consideramos que estos resultados debe de tomarse con reserva ya que este aumento no persiste en el tiempo a pesar de continuar con el tratamiento con bromocriptina. El tamaño de la muestra obtenida en el estudio también pudo afectar estos resultados.

Al mismo tiempo, no se encontraron diferencias luego de 6 meses de tratamiento en lo que respecta a la morfología espermática, movilidad y al volumen seminal. Aunque estudios como el de De la Rosa (25) refieren que el uso de bromocriptina mejora los parámetros seminales, lograr encontrar diferencias en este estudio sería difícil por el limitado tamaño de muestra

obtenido y las tendencias biológicas que presenta cada uno de los sujetos incluidos en el estudio. Aunque existen otros autores que han evaluado el uso de otros dopaminérgicos en los cuales el tratamiento y el seguimiento se ha realizado hasta por 24 meses y han encontrado que cambios tanto en la movilidad espermática, morfología y función, se presentan luego de un año de tratamiento (26). Sin embargo en la literatura se ha reportado que cuando los niveles de PRL no son tan elevados, el uso de Bromocriptina no tiene efecto sobre los parámetros seminales (27 - 29).

El TCM mostró diferencia significativa al comparar los valores basales y luego de 3 meses de tratamiento, sin embargo al observar que no hay diferencia entre los valores basales y luego de 6 meses de tratamiento, consideramos que la diferencia observada no es significativa y factores como el tamaño de la muestra pueden afectar este resultado por lo que estos resultados deben de tomarse con reserva. El ICR no mostró cambios significativos luego del tratamiento con bromocriptina, probablemente ya que este índice, a diferencia del TCM, se encuentra en función de la morfología espermática.

Este estudio por ser un estudio retrospectivo presenta limitaciones para poder realizar un análisis más complejo. El hecho de que muchos de los pacientes que se ven en la clínica de Andrología presenten alteraciones en los parámetros seminales causada por múltiples factores, hace más difícil encontrar pacientes que solo presente la variable a estudio como único factor. De tal manera que solo 25 pacientes recibieron tratamiento en el período de observación. La falta de datos en los expedientes tampoco permitió el análisis de otras variables de interés como la cuantificación de hormonas, principalmente la testosterona, luego del tratamiento con bromocriptina. Se sabe por un estudio (28) que los niveles hormonales de LH, FSH, testosterona y estradiol en pacientes con hiperprolactinemia leve, no cambian luego del tratamiento de bromocriptina, pero si se observa disminución de los niveles de PRL.

Por los hallazgos anteriores, los pacientes que presenten alteraciones seminales con prolactinas por debajo de 20 ng/ml y sin ninguna otra causa de infertilidad encontrada en los

estudios de rutina, deben de ser considerados de origen idiopático y no deben de recibir tratamiento con Bromocriptina ya que el uso de la misma no mejora estos parámetros (29).

Conclusiones

El tratamiento con bromocriptina en pacientes infértiles con prolactina entre 10 y 20 ng/ml disminuye los niveles séricos de prolactina.

El tratamiento con bromocriptina en pacientes infértiles con prolactina entre 10 y 20 ng/ml no cambia los parámetros seminales de: volumen seminal, concentración, movilidad y morfología espermática.

Referencias

1. Owerbach D, Rutter W, Cooke N, y col. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981; 212: 815 – 816
2. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 67-99
3. Larrea F, Gonzalez L, Méndez I: Prolactina y reproducción en: Ortega C, Sánchez A. (eds): *Tópicos selectos en endocrinología reproductiva*. México, Editorial Alfil, 2009; 223-240.
4. Hair WM, Gubbay O, Jabbour HN and Lincoln GA. Prolactin receptor expression in human testis and accessory tissues: localization and function. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 606-611
5. Ciccarella A, Guerra E, De Rosa M, y col. PRL Secreting Adenomas in Male Patients. *Pituitary* 2005; 8: 39-42
6. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, y col. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 2265-273
7. Okada H, Iwamoto T, Fujioka T, y col. Hyperprolactinaemia among infertile patients and its effect on sperm functions. *Andrologia* 1996; 28:197-202
8. Bachelot A, Binart N. Reproductive role of prolactin. *Reproduction* 2007; 133: 361-369
9. Crosignani PG. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 152-164.
10. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, y col. Hyperprolactinemia in Men. *Endocrine* 2003; 20: 75-82.
11. Venetikonou MS, Lambou T, Gizani D. Hyperprolactinaemia due to hypothalamic-pituitary disease or drug-induced in patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 2008; 40: 240-244.
12. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res* 2003; 15: 373-377.
13. Aleem M, Choudhari J, Padwal V, y col. Hyperprolactinemia affects spermiogenesis in adult rats. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 39-48

14. Aiman J, McAsey M, Harms L. Serum and seminal plasma prolactin concentrations in men with normospermia, oligospermia, or azoospermia. *Fertil Steril* 1988; 49: 133 – 7.
15. Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Velasquez G. Hyperprolactinaemia and hyperserotoninaemia: their relationship to seminal quality. *Andrologia* 1992; 24: 95 – 100.
16. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, y col. Drug Insight: cabergoline and bromocriptine in the treatment of hiperprolactinemia in men and women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 204-210.
17. Siemens Healthcare Diagnostic Products Ltd. Manuales operativos del sistema IMMULITE 2000. LH: IMMULITE 2000 LH (PIL2KLH-19, 2008 – 12- 10); FSH: IMMULITE 2000 FSH (PIL2KFS-13, 2008 – 12 – 29); PRL: IMMULITE 2000 Prolactin (PIL2KPR-18, 2008 – 12 - 04); T: IMMULITE 2000 Total Testosterone (PIL2KTW-12, 2008 – 08 -13); E2: IMMULITE 2000 Estradiol (PIL2KE2-21, 2008 – 07 – 29).
18. Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical /OMS. 4ª edición, Madrid: Editorial Panamericana 2001.
19. Villanueva C, y col. Índice de células recuperables ¿Indicador de Fertilidad? *Ginecol Obstet Méx* 1993; 61: 138 - 141
20. Koloszár S, Fejes I, Závaczki Z, y col. Effect of body weight on sperm concentration in normozoospermic males. *Arch Androl* 2005; 51: 299 – 304.
21. MacDonald A, Herbison G, Showell M. y col. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormone in human males: a systemic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 293 – 311.
22. Zargooshi J. Sperm count and sperm motility in incidental high-grade varicocele. *Fertil Steril* 2007; 88: 1470 – 3.
23. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, y col. Outcome of Cabergoline Treatment in Men with Prolactinoma: Effects of a 24-Month Treatment on Prolactin Levels, Tumor Mass, Recovery of Pituitary Function, and Semen Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1704 – 1711.

24. Sabuncu T, Arikan E, Tasan E. Comparison of the Effects of Cabergoline and Bromocriptine on Prolactin Levels in Hyperprolactinemic Patients. *Intern Med* 2001; 40: 857 – 861.
25. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, y col. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 286 – 293.
26. De Rosa M, Ciccarelli A, Zarrilli S, y col. The treatment with cabergoline for 24 months normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 307 – 313.
27. Merino G, Carranza-Lira S, Martinez-Chéquer JC, y col. Hyperprolactinemia in men with asthenozoospermia, oligozoospermia, or azoospermia. *Arch Androl* 1997; 38: 201-6.
28. Nishimura K, Matsumiya K, Tsuboniwa N, y col. Bromocriptine for infertile males with mild hiperprolactinemia: hormonal and spermatogenic effects. *Arch Androl* 1999; 43: 207 - 13
29. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, y col. Bromocriptine for idiopathic oligo/asthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD 000152

Cuadros

Cuadro I Causas de Hiperprolactinemia (2)

Causas de Hiperprolactinemia
<i>Hipotalámicas</i> Tumores como el craneofaringioma, meningioma, gliomas, hamartomas y metástasis Enfermedades infiltrativas como la tuberculosis, sarcoidosis, histiocitosis. Radiación craneana Síndromes genéticos (Neoplasia endócrina múltiple, McCune – Albright).
<i>Pituitarias</i> Adenomas Síndrome de la silla turca vacía Tumores Enfermedades infiltrativas
<i>Drogas</i> Neurolépticos (Fenotiazidas, butirofenonas, antipsicóticos atípicos) Antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la MAO, inhibidores de la recaptación de serotonina) Antihipertensivos (verapamil, metildopa y reserpina) Medicamentos gastrointestinales (metoclopramida, domperidona, bloqueadores H2) Opiáceos Cocaína Estrógenos
<i>Otras causas</i> Ejercicio, comidas abundantes, lesiones en el tórax, algunos metales pesados

Cuadro II Datos demográficos de los pacientes

Característica	Media (+ DE)
Edad (años)	33.05 (5.76)
Peso (kg)	79.21 (16.95)
Talla (m)	1.71 (0.07)
IMC (kg/m²)	26.98 (17.10)
FRS (veces por semana)	2.88 (1.41)
Bromocriptina (mg/semana)	8.18 (2.81)

IMC: Índice de masa corporal, FRS: frecuencia de relaciones sexuales, DE: Desviación estándar.

Cuadro III Valores hormonales y seminales basales

Característica	Media (\pm DE) ó Mediana (Min – Max)
PRL (ng/ml)	15.35 (\pm 2.25)
FSH (mIU/ml)	3.74 (1.4 – 14.5)
LH (mIU/ml)	3.48 (\pm 1.55)
TT (nmol/L)	17.05 (\pm 4.50)
E2 (pg/ml)	27.2 (20.0 – 59.3)
Volumen (ml)	2.61 (\pm 1.40)
Concentración (millones/ml)	72.0 (4.0 – 116.0)
Movilidad PR + PL (%)	56 (6.0 – 83.0)
Morfología (%)	5.47 (\pm 3.74)

PRL: Prolactina, FSH: Hormona folículo estimulante, LH: Hormona luteinizante, TT: Testosterona total, E2: Estradiol,

PR: Progresión rápida, PL: Progresión lenta.

Cuadro IV Resultados de niveles séricos de prolactina y parámetros seminales por paciente

Paciente	Basal							3 meses							6 meses						
	PRL	Vol	Conc	Mov	Morf	TCM	ICR	PRL	Vol	Conc	Mov	Morf	TCM	ICR	PRL	Vol	Conc	Mov	Morf	TCM	ICR
1	13.6	1.5	70	65	5	68.25	3.41	11.5	3.5	162	64	9	362.88	32.66	2.4	2.2	63	45	1	62.37	0.62
2	15.3	2	33	41	1	27.06	0.27	1.17	3	56	51	2	85.68	1.71	9.67	1.3	86	50	1	55.90	0.56
3	14.0	6.5	72	6	3	28.08	0.84	12.1	6	80	15	4	72.00	2.88	1.45	5.5	62	7	8	23.87	1.91
4	19.0	3.5	4	32	2	4.48	0.09	10.1	1.9	10	29	1	5.51	0.06	2.83	2.5	23	9	1	5.18	0.05
5	14.0	3	78	58	6	135.72	8.14	11	3	104	86	6	268.32	16.10	11	3.5	72	70	1	176.40	1.76
6	16.3	1.5	54	60	8	48.60	3.89	14.1	4.5	67	64	5	192.96	9.65	11.1	5	190	70	4	665.00	26.60
7	15.6	2.5	71	30	8	53.25	4.26	5	3.5	109	72	6	274.68	16.48	0.5	1.8	81	51	2	74.36	1.49
8	17.1	3.5	98	67	15	229.81	34.47	13.5	3.5	135	62	4	292.95	11.72	3.64	5	190	65	8	617.50	49.40
9	19.0	2	74	59	7	87.32	6.11	3.13	1.5	120	61	2	109.80	2.20	1.81	1.6	80	46	8	58.88	4.71
10	18.0	1.3	97	50	8	63.05	5.04	3.97	2.3	81	68	2	126.68	2.53	2.75	1.2	88	49	1	51.74	0.52
11	17.0	3	41	64	2	78.72	1.57	6.5	3.5	36	58	4	73.08	2.92	4.5	3.5	54	77	4	145.53	5.82
12	13.9	2	87	14	3	24.36	0.73	11	3.2	93	37	2	110.11	2.20	9.4	5	80	80	4	320.00	12.80
13	11.1	1	107	70	1	74.90	0.75	9.81	2	189	70	2	264.60	5.29	5.41	2	110	55	5	121.00	6.05
14	13.4	2.5	51	37	5	47.18	2.36	8.49	2.5	88	30	4	66.00	2.64	8.5	2	87	55	4	95.70	3.83
15	15.5	2.5	78	54	10	105.30	10.53	11.5	1.8	90	48	8	77.76	6.22	2.23	2.6	78	57	3	115.60	3.47
16	12.3	2.5	116	56	7	162.40	11.37	4.97	3	140	56	7	235.20	16.46	7.31	3	152	58	7	264.48	18.51
17	15.9	3.5	36	83	2	104.58	2.09	1.4	3	45	44	5	59.40	2.97	4.4	3	42	48	4	60.48	2.42

PRL: Prolactina sérica (ng/ml); Vol: volumen seminal (ml); Conc: concentración espermática (millones/ml); Morf: Morfología espermática (% normales);

TCM: total de células móviles (millones de espermatozoides); ICR: Índice de células recuperables (millones de espermatozoides).

Cuadro V Niveles de prolactina y parámetros seminales basales y luego de 3 y 6 meses de tratamiento con bromocriptina.

Parámetro	Basal	3 meses	6 meses	Valor p
PRL (ng/ml)⁺	15.35 (\pm 2.25)	8.19 ^a (\pm 4.22)	5.23 ^b (\pm 3.54)	< 0.001
Volumen (ml)⁺	2.61 (\pm 1.27)	3.04 (\pm 1.09)	2.98 (\pm 1.4)	0.249
Concentración (millones/ml)⁺	72.0 (4.0-116.0)	90.0 ^a (10.0 – 189.0)	80.0 (23.0 – 190.0)	0.009
Movilidad (%)⁺	56.0 (6.0 – 83.0)	58.0 (15.0 – 86.0)	55.0 (7.0 – 80.0)	0.834
Morfología (%)⁺	5.47 (\pm 3.74)	4.29 (\pm 2.34)	3.88 (\pm 2.59)	0.208
TCM* (millones espermatozoides)	68.25 (4.48 – 229.81)	110.11 ^a (5.51 – 362.88)	95.7 (5.18 – 665.0)	0.025
ICR* (millones espermatozoides)	3.41 (0.09 – 34.47)	6.97 (0.06 – 32.66)	3.47 (0.05 – 49.4)	0.291

⁺ Los datos son mostrados como: medias (\pm DE)

^{*} Los datos son mostrados como mediana (Min – Max)

^a Diferencia significativa entre el valor basal y 3 meses después. Prueba de Tukey $p \leq 0.05$

^b Diferencia significativa entre el valor basal y 6 meses después. Prueba de Tukey $p \leq 0.05$

^c Diferencia significativa entre el valor de 3 meses y 6 meses. Prueba de Tukey $p \leq 0.05$

Figuras

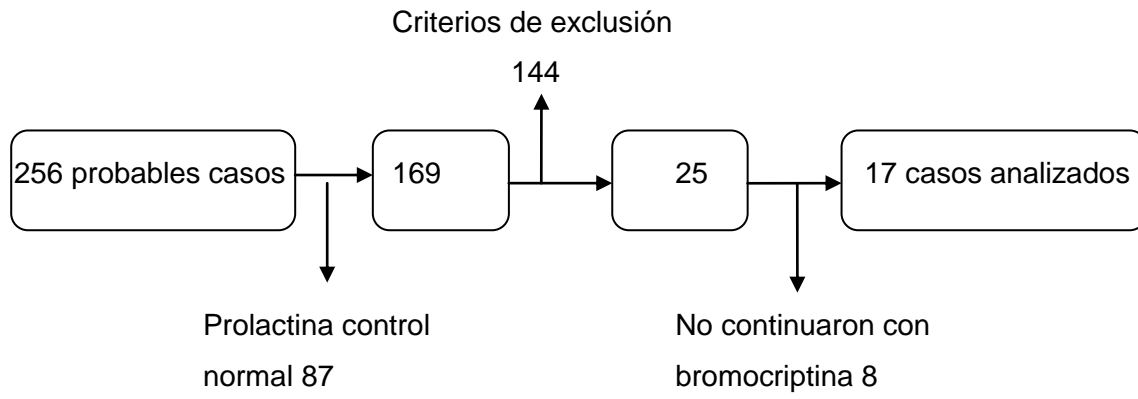


Figura 1. Proceso de selección de pacientes.

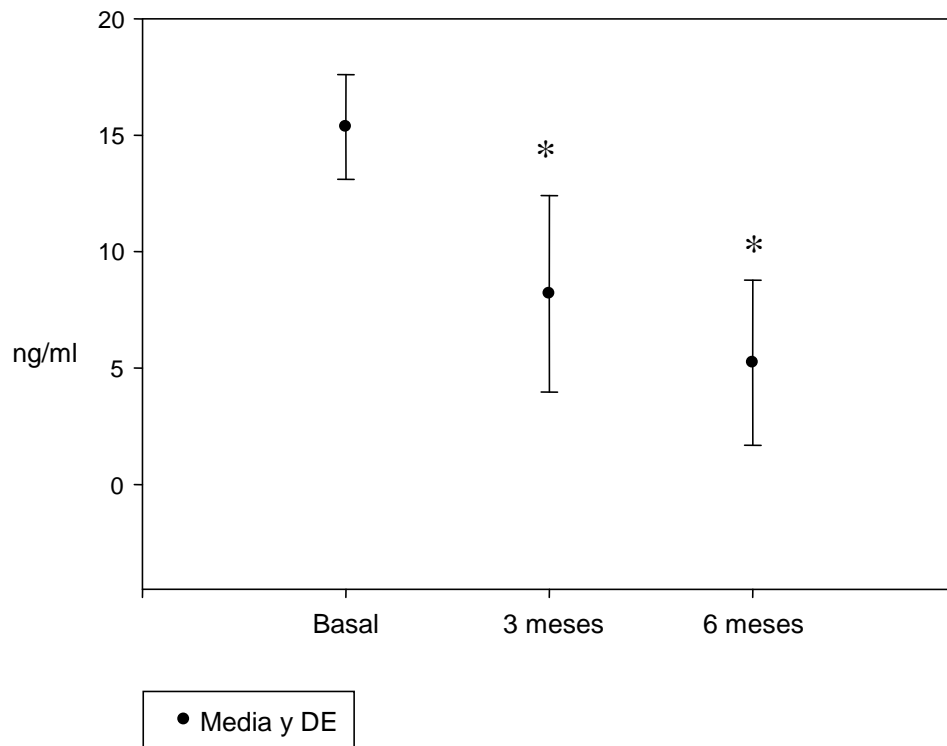


Figura 2. Niveles séricos de Prolactina basal y luego de 3 y 6 meses de tratamiento con Bromocriptina. * Representa diferencia significativa con respecto al valor basal.

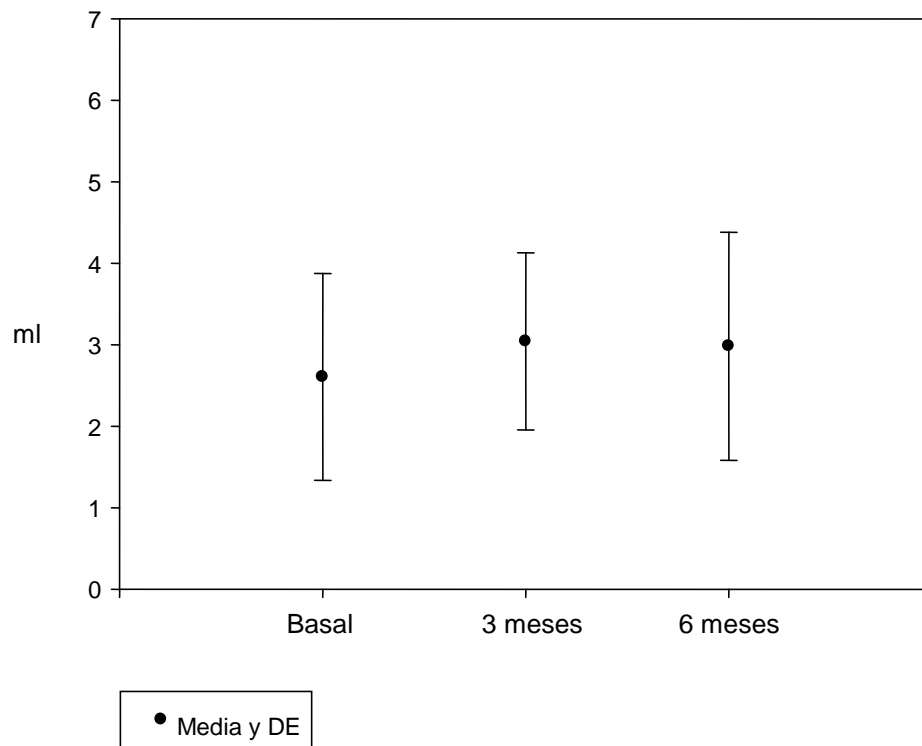


Figura 3. Volumen seminal basal y luego de 3 y 6 meses de tratamiento con Bromocriptina

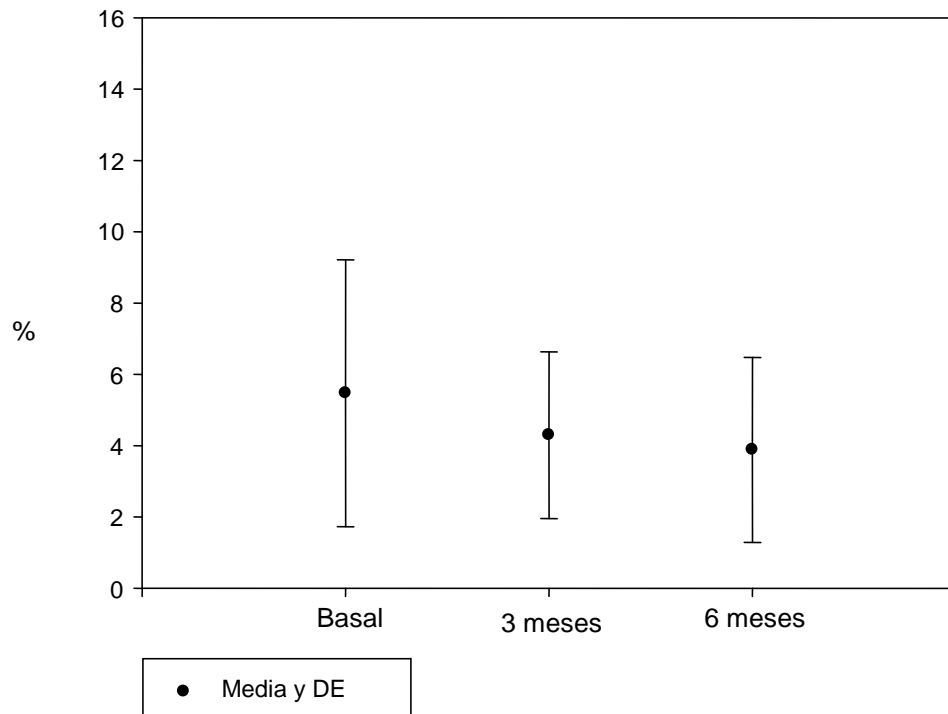


Figura 4. Morfología normal basal y luego de 3 y 6 meses de tratamiento con Bromocriptina

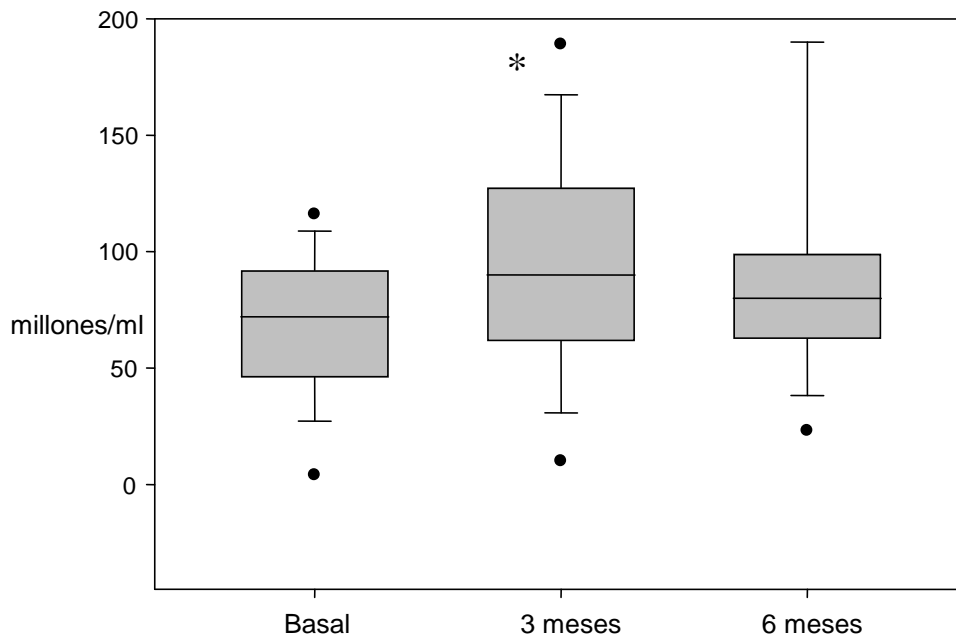


Figura 5. Concentración espermática basal y luego de 3 y 6 meses de tratamiento con Bromocriptina. Gráfico de barras y bigotes. La caja representa los cuartiles, la línea horizontal entre la caja representa la mediana. Los bigotes se extienden desde $p10$ hasta $p90$. Los puntos inferiores representan el valor mínimo y los puntos superiores el valor máximo. * Representa diferencia significativa con respecto al valor basal.

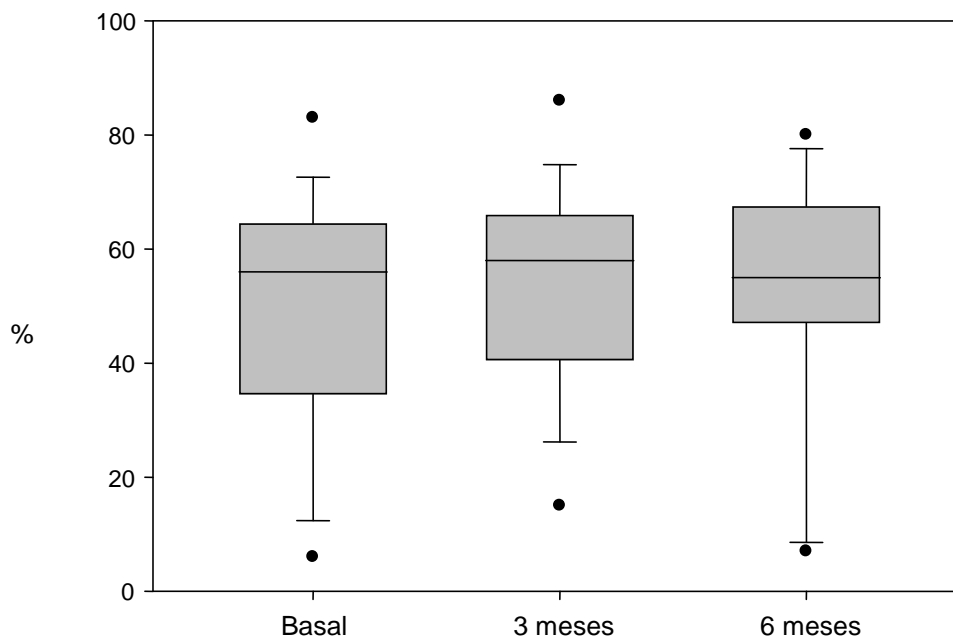


Figura 6. Movilidad espermática basal y luego de 3 y 6 meses de tratamiento con Bromocriptina. Gráfico de barras y bigotes. La caja representa los cuartiles, la línea horizontal entre la caja representa la mediana. Los bigotes se extienden desde $p10$ hasta $p90$. Los puntos inferiores representan el valor mínimo y los puntos superiores el valor máximo.

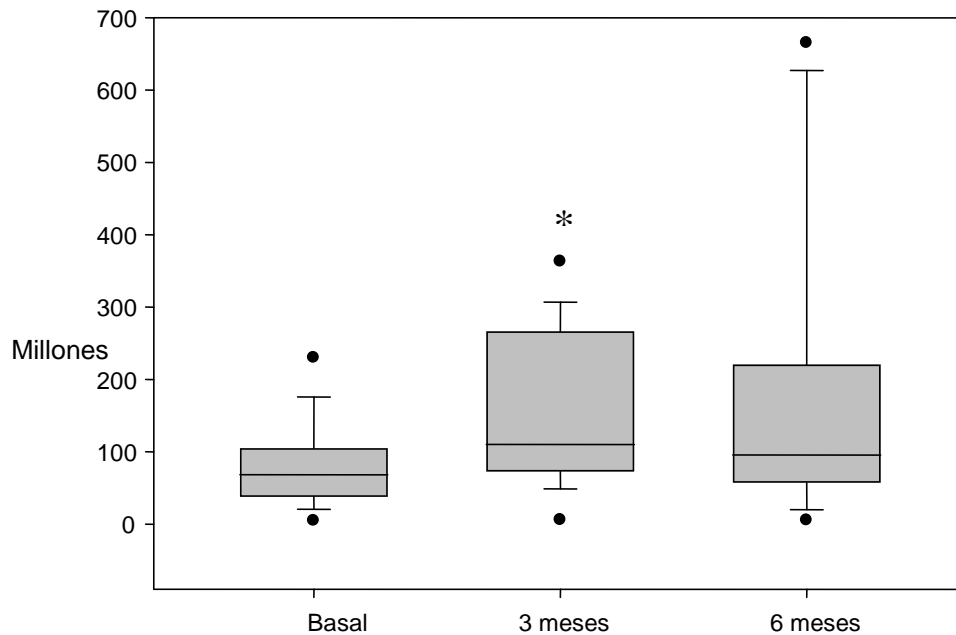


Figura 7 Total de células móviles basales y luego de 3 y 6 meses de tratamiento con **Bromocriptina**. Gráfico de barras y bigotes. La caja representa los cuartiles, la línea horizontal entre la caja representa la mediana. Los bigotes se extienden desde $p10$ hasta $p90$. Los puntos inferiores representan el valor mínimo y los puntos superiores el valor máximo. * Representa diferencia significativa con respecto al valor basal.

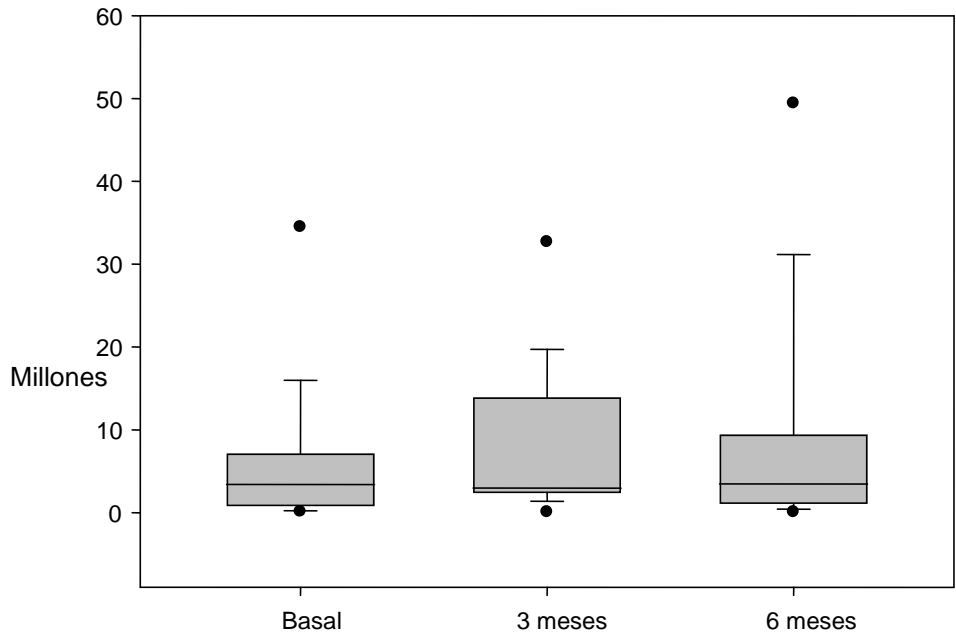


Figura 8 Índice de células recuperables basal y luego de 3 y 6 meses de tratamiento con Bromocriptina. Gráfico de barras y bigotes. La caja representa los cuartiles, la línea horizontal entre la caja representa la mediana. Los bigotes se extienden desde p_{10} hasta p_{90} . Los puntos inferiores representan el valor mínimo y los puntos superiores el valor máximo.