

## ACCION DE LA PROLACTINA EN LOS NIVELES DE TESTOSTERONA PLASMATICA EN RATAS SOMETIDAS A HIPOXIA DE ALTURA

Elydia Mujica

Centro de Investigaciones Biología Andina  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

**RESUMEN.** Ratas albinas macho nacidas a nivel del mar (NM) fueron divididas en dos grupos a los 70 días de nacidas; el primer grupo permaneció a NM y el otro fue llevado a la altura (ALT) (Morococha, 4540 m), con el propósito de estudiar la acción sobre la función testicular de la hipo- e hiperprolactinemia, producidas por un dopaminérgico la bromocriptina (CB-154, Sandoz): 4mgr/k.p.c. cada 7 días y un antidopaminérgico, el sulpiride (Dogmatil, Spedrog): 1.5 mgr/k.p.c. dos veces por semana, respectivamente.

A los 28 días de tratamiento se determinaron los pesos corporales y de los testículos, así como la prolactina (PRL) y la testosterona (T) plasmática por radioinmunoensayo (RIA), y la alteración testicular (%AT) por microscopía de luz.

Los animales en la altura presentan mayores niveles séricos de PRL y de T, así como mayor %AT que a NM. Los animales llevados a la altura tanto controles como experimentales disminuyen el peso corporal con relación a los del nivel del mar, no así el de los testículos. No hubo variación adicional en los pesos corporales, de testículos y en el %AT por efecto de la administración de bromocriptina y sulpiride.

Se encontró una correlación poligonal entre los niveles de PRL y T plasmáticas, observándose que la hipo y la hiperprolactinemia se asocian a bajos niveles de T.

En conclusión la hipoxia aguda a la altura produce un incremento en la secreción de testosterona por los testículos en ratas, que dependería al menos parcialmente de un incremento en los niveles de prolactina.

### INTRODUCCION

La prolactina (PRL) es una hormona proteica sintetizada en las células eosinófilas de la hipófisis y regulada por la dopamina hipotalámica que inhibe su secreción (1-3). La PRL es necesaria para el buen funcionamiento del tracto reproductivo masculino y femenino (1-28). En el testículo, su acción la ejerce en las células de Leydig, aumentando la sensibilidad a la LH para la secreción de la testosterona (T) (29-33), y actuando a nivel de la captación de oxígeno por los espermatozoides (34); también se ha descrito una acción inhibitoria de la secreción pulsátil de hormona luteinizante (35, 36).

La hiperprolactinemia en el varón produce una serie de trastornos que indican

**SUMMARY.** A group of male rats born at sea level (SL) were transported at 70 days of age to high altitude (Morococha, 4540 m); a second group was maintained at sea level (control). The purpose of the study was to determine the effect of hypo- and hyperprolactinemia produced by a dopaminergic compound, bromocriptine (CB-154, Sandoz): 4mgr/k.BW. each 7 days and an antidopaminergic, sulpiride (Dogmatil, Spedrog): 1.5 mgr/k.BW. twice a week, respectively, upon testicular function.

After 28 days of treatment, body and testicular weight, serum prolactin, and testosterone levels measured by radioimmunoassay and frequency of testicular damage by light microscopy were assessed.

Rats acutely exposed to high altitude showed higher serum prolactin and testosterone levels and high frequency of testicular damage than at sea level. Body but not testicular weight were affected by exposure to high altitude. No further change in body or testicular weight, or in the frequency of testicular damage were observed by effect of bromocriptine or sulpiride.

A polygonal correlation was observed between serum prolactin and testosterone levels. Hypoprolactinemia and hyperprolactinemia were associated to low serum testosterone levels.

In conclusion, exposure of male rats to hypoxia of high altitude resulted in an increased secretion of testosterone, which seems to be due, at least in part, to an increased secretion of prolactin.

deficiencia androgénica tales como hipogonadismo, impotencia, disminución de la libido, oligozoospermia e infertilidad (2, 4, 5, 13, 16-24, 26-28). Otros reportes atribuyen también a la hipoprolactinemia alteraciones en la función reproductora masculina en animales (1-5, 7, 37-40) y en humanos (41).

Por otro lado, se sabe que la exposición a la altura afecta la función hipofisotesticular tanto en humanos como en animales (42-50). En cambio los nativos, como aquellos que permanecen largos períodos, muestran una adaptación a la altura (44, 45, 51-54) reflejada en una adecuada fertilidad. Diversos reportes muestran que en la exposición aguda o crónica a la altura hay alteraciones en la respuesta hormonal (47,45-57); así, en hombres normales

sometidos a hipoxia crónica, los niveles de PRL y su respuesta máxima a la TRH endovenosa están disminuídos (58), en cambio en la exposición intermitente a la altura no se aprecian diferencias en los niveles basales de PRL sérica (59).

Los estudios en animales han dado resultados contradictorios. Se reporta que la PRL tiene efectos estimulatorio (14, 60-62), inhibitorio (13, 24, 27, 28, 63, 64) y bifásico en la secreción de T (33).

En la hipoprolactinemia experimental por administración de Bromocriptina en roedores, ciertas publicaciones indican que se produce una inhibición de la secreción de T, asociado (25, 39) o no (65) a hipogonadismo y otras que incrementa la secreción de T (38). La administración de Sulpiride que incrementa los niveles de PRL, aumenta a su vez los niveles de T (66). En la hiperprolactinemia lograda con otros métodos experimentales se ha observado atrofia testicular (13,27,28).

Por lo tanto, nos propusimos además de revisar los efectos que la hipo- e hiperprolactinemia producida en ratas por la administración de la bromocriptina y la sulpiride (Dogmatil, Spedrog), conocidas inhibidora (67) y estimuladora (66) de la secreción de la PRL, tienen en la función testicular a nivel de mar (150 m), estudiar los efectos de estas drogas administradas a ratas llevadas a la altura (4540 m) en los niveles plasmáticos de PRL, T, y en la histología del testículo.

## MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas machos de la cepa Biología Andina. Todas nacieron y fueron criadas en Lima hasta la edad promedio de 70 días (peso entre 200 y 300 gr) en que un grupo (ALT) fue llevado a la ciudad de Morococha (4540 m) por 28 días. En esta edad la rata macho es considerada sexualmente madura y se obtiene el nivel más alto de testosterona plasmática (12).

Los animales fueron mantenidos en un cuarto previamente acondicionado con tempe-

ratura controlable, promedio 22°C recibiendo ciclos de 12 h de luz y 12 h de oscuridad. Se les administró agua ad-libitum y fueron alimentados con productos balanceados: Engordina (Nicovita) evitando en lo posible el stress, el cual se sabe estimula la secreción de prolactina (68).

Para sangrarlos se colocó al animal en un cámara donde se les anestesia con vapores de éter por 2 minutos y se tomó la muestra por punción de la vena ocular del ángulo inferior del ojo. Se escogió el éter como anestésico el cual eleva los niveles basales de prolactina, al igual que otros anestésicos, pero lo hace en menor grado, dependiendo del tiempo de exposición. El tiempo escogido fue el que menos afecta y no tiene los efectos colaterales de la mayoría de los anestésicos (69).

Se realizó dos tipos de experimentos, cada uno con su propio grupo control:

**Grupo Experimental I:** Animales a los que se les administró Bromocriptina (2 Br- $\alpha$ -ergocriptina): CB-154-Sandoz, en dosis de 4 mgr/kg. de peso corporal en 0.5 ml de solución salina 0.9% s.c., los días 0, 7, 21 y 28 del experimento con el fin de obtener ratas hipoprolactinémicas.

El grupo control recibió 0.5 ml de solución salina 0.9% s.c. en igual tiempo.

Se escogió esta dosis de CB-154, por evidencias de que esta producía un descenso de la prolactina durante 7 días, a diferencia de otras dosis menores (67).

A nivel del mar se utilizaron 70 animales, 35 recibieron Bromocriptina y 35 solución salina al 0.9%. Cada grupo de 35 animales fueron colocados al azar, en jaulas compuestas por 5 animales conformándose 7 grupos, numerados del 1 al 7.

En la altura se utilizaron 50 animales, 25 recibieron Bromocriptina y 25 solución salina al 0.9%. Cada grupo de 25 animales fueron colocados al azar, en jaulas compuestas por 5 animales, teniendo 5 grupos numerados del 1 al 5.



A los 7, 14, 21 y 28 días, después de la primera inyección, los animales fueron pesados, se obtuvo la muestra de sangre y de cada grupo (jaula) se sacrificó al azar un animal, con el objeto de extraer los testículos, pesarlos y fijarlos en solución de Bouin, y ser enviados al Laboratorio de Histología para la preparación de las láminas para microscopía óptica.

De cada animal, se obtuvo aproximadamente 0.5 ml. de sangre. Cada muestra para análisis representa el "pool" de sangre de los 5 animales colocados al azar en una misma jaula y que representan un grupo. De esta manera se obtiene suficiente muestra para realizar los análisis. Las muestras fueron centrifugadas y el plasma mantenido en congelamiento (-20°C), hasta realizar las determinaciones de prolactina y testosterona por radioinmunoanálisis (RIA).

**Grupo Experimental II:** Animales a los que se les administró Sulpiride (N-(1 etil-2 pirrolidil-metil)-2 metoxi-5 sulfamoil-benzamida) Dogmatil-Spedrog, en dosis de 1.5 mg/kg de peso corporal en 0.5 ml de solución salina al 0.9% i.m. dos veces a la semana durante un mes con el fin de obtener ratas hiperprolactinémicas (66).

A nivel del mar se estudiaron 50 animales, 25 recibieron Sulpiride y 25 solución salina 0.9% i.m., distribuidos también en jaulas en grupos de 5. A los 7, 14, 21 y 28 días, después de la primera inyección, los animales fueron estudiados en forma similar a la descrita para el experimento con Bromocriptina.

### Mediciones Hormonales:

Las hormonas fueron medidas por radioinmunoensayo (RIA).

### Medición de prolactina

Los reactivos fueron proporcionados por A. F. Parlow, del National Institute of Health (NIH/NIAMD) Rat Pituitary Hormone

Programme a la Dra. Matilde de Bernal, del Laboratorio de Fisiología de la Reproducción de la Universidad del Valle, Cali-Colombia y donada por ella para este trabajo.

La marcación de la prolactina de rata (NIAMD-Rat-Prolactin I-2) se realizó con I-125 por el método de la cloramina T. La hormona marcada fue purificada obteniéndose la PRL-I-125 de mayor inmunoreactividad y pureza, con una actividad específica entre 100 y 200 mCi/nM.

Se analizaron las muestras de plasma utilizando anticuerpo antiprolactina de rata en conejo (NIAMD-anti-rat-Prolactin-S-4). La separación de la fracción libre de la ligada, se hizo por precipitación con un segundo anticuerpo, anti-gamaglobulina de conejo en carnero (Antibodies Incorporated). Los resultados obtenidos en las muestras fueron comparados por lectura directa sobre una curva standard obtenida con prolactina de referencia (NIAMD-RP-1). Los valores obtenidos se expresan como ng de NIAMD-RP1/ml de plasma. El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fue de 3.2% y 8.2% respectivamente, en un rango de 0.5-200 ng/ml.

### Medición de testosterona

Se utilizaron reactivos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud, a la Dra Matilde de Bernal, de la Universidad del Valle, Cali-Colombia, como parte del programa: "WHO Matched Reagent Programme" y donados por ella para este trabajo. El plasma (0.1ml) es extraído con éter, y los extractos se hacen reaccionar con el anticuerpo antitestosterona (OMS). La fracción ligada se contó en un contador de centelleo líquido. Los resultados se leyeron en una curva standard previa corrección de la recuperación. El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fue de 4.5% y 7.3% respectivamente, en un rango de 0.1-40 ng/ml.

### Procedimiento para la fijación de los testículos:

Inmediatamente después de extraídos y pesados los testículos fueron colocados enteros en solución de Bouin (ácido pícrico: 15

ml, formol 40%: 5 ml, ácido acético Q.P:1 ml). Una hora después se procedió a cortar los polos y a las 2 horas se realizó una sección transversal dejándolo en esta solución por 24 horas. Transcurrido este tiempo se procedió a un lavado continuo en chorro de agua por otras 24 horas; luego se colocaron en alcohol de 50% por 6 horas, pasándolo posteriormente a alcohol de 70% en donde permanecieron hasta ser enviados al Laboratorio de Histología para el montaje y coloración con hematoxilina-eosina.

La alteración que representa el testículo se expresa como el número de túbulos por campo que presentaron algún tipo de alteración expresado en porcentaje (%AT). Se evaluaron 100 túbulos por lámina.

### Análisis Estadístico

Los resultados fueron analizados usando análisis de varianza, análisis de regresión y la prueba "t" de Student para datos pareados. Los valores iguales o menores que 0.05 son considerados de significancia estadística.

## RESULTADOS

### Peso Corporal y de Testículos:

La exposición a la altura de ratas machos adultos disminuyó el peso corporal al día 7 de exposición y produce daño testicular, que se describe como desprendimiento y desorganización del epitelio germinal, presencia de células multinucleadas y engrosamiento de los vasos, así como una población normal de células de Leydig; la espermatogénesis está conservada en los túbulos no dañados. No se observaron cambios en el peso testicular con la exposición a la altura.

Los porcentajes de los valores hormonales obtenidos de los animales controles de ALT y tratados con bromocriptina o sulpiride a NM o ALT, están referidos al promedio de los valores durante todo el experimento (7, 14, 21 y 28 días) de los controles a NM, y que se consideran como el 100%.

En las ratas tratadas con bromocriptina a nivel del mar, la ganancia en peso corporal es de menor magnitud que en las no tratadas; a los 28 días los controles del nivel del mar ganaron 32% del peso corporal inicial y los tratados con bromocriptina sólo 17%. A los 21 días el peso de los testículos de los animales tratados con bromocriptina a nivel del mar es mayor con respecto a los 14 días ( $p < 0.05$ ).

Las ratas tratadas con bromocriptina en la altura, así como las no tratadas en la altura pierden peso corporal a los 7 días ( $p < 0.001$ ) pero a diferencia de ellas en las tratadas con bromocriptina se observa una recuperación del peso corporal a los 14 días ( $p < 0.001$ ), manteniéndose este peso hasta los 28 días en que los valores son similares a los de nivel del mar. No hay diferencia significativa en el peso de los testículos de las ratas tratadas con bromocriptina en la altura con el tiempo de exposición.

Los animales tratados con sulpiride a nivel del mar tienen a los 28 días una ganancia de peso corporal similar a los no tratados. No hay diferencia entre los pesos de los testículos con el tiempo de experimentación en los animales tratados con sulpiride a nivel del mar (P:NS). En la altura, los animales tratados con sulpiride al igual que los no tratados pierden peso observable a los 7 días ( $p < 0.01$ ); este menor peso se mantiene sin variación de los 7 a los 28 días.

### Niveles de Prolactina y Testosterona plasmática por la exposición a la altura

Las ratas llevadas a la altura tienen valores más altos de PRL ( $p < 0.01$ ), T ( $p < 0.001$ ) y % A.T. ( $p < 0.01$ ) que sus similares a nivel del mar. Estos valores tienden a disminuir con el tiempo de exposición, siendo esta disminución significativa para T y para el %AT a los 21 días ( $p < 0.05$ ).

A los 7 días de exposición a la altura. La PRL plasmática de las ratas representa el 153% del valor observado a nivel del mar y el valor de T en la altura representa el 240% del valor encontrado a nivel del mar (Tabla 1).



TABLA 1. Niveles plasmáticos de prolactina, testosterona, y porcentaje de alteración testicular (%AT) en ratas machos de nivel del mar y expuestas agudamente a la altura.

Días de exposición	Prolactina ng/ml		Testosterona ng/ml		% AT	
	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura
7	23.02 ± 0.46	36.39 ± 0.72	1.77 ± 0.11	4.24 ± 0.16	14.38 ± 0.86	43.55 ± 2.14
14	24.35 ± 0.88	34.53 ± 0.76	1.76 ± 0.09	3.86 ± 0.22	14.39 ± 0.70	47.56 ± 3.38
21	23.69 ± 0.10	32.92 ± 0.87 <sup>b</sup>	1.84 ± 0.11	4.05 ± 0.26	12.28 ± 0.92	34.45 ± 2.54 <sup>a</sup>
28	23.63 ± 0.83	31.57 ± 1.17 <sup>b</sup>	1.68 ± 0.09	4.02 ± 0.16	13.75 ± 0.59	31.36 ± 0.88 <sup>c</sup>

Los datos son promedios ± error standard. PRL:ng NIAMP-RP-1/ml. a:  $p < 0.05$ ; b:  $p < 0.01$ ; c:  $p < 0.001$  con respecto a los otros tiempos.

### Efectos de la bromocriptina a nivel del mar (NM) y en la altura (ALT)

A los 7 días, la bromocriptina administrada subcutáneamente en dosis de 0.4 mg/kg p.c. a ratas expuestas agudamente a la ALT, no altera los niveles de PRL plasmática, lo que se logra con la dosis de 4 mgr/kg ( $p < 0.01$ ) (Tabla 2). La bromocriptina (4 mg/Kg) administrada a ratas a NM disminuye los niveles de PRL plasmática siendo significativo ( $p < 0.001$ ) de los 7 a 28 días de tratamiento, disminuyendo también los valores de T a partir de los 21 días ( $p < 0.001$ ). La Bromocriptina no produce incremento adicional del %AT.

La bromocriptina administrada a las ratas en la altura tiene un patrón similar de respuesta de PRL que las de nivel del mar, reduciendo sus valores plasmáticos y disminuyendo desde los 7 días el incremento de T ocasionado por la altura. A excepción de lo encontrado a los 7 días, no se observa un incremento adicional en el %A.T. en los

animales tratados con bromocriptina en la altura (Tabla 3).

### Efecto de la sulpiride a NM y en la ALTURA

La sulpiride administrada a ratas a nivel del mar, incrementa gradualmente los niveles de PRL plasmática ( $p < 0.001$ ) de los 7 a 28 días e incrementa los valores de T plasmática con respecto a las no tratadas, para luego disminuirlos gradualmente de los 7 a los 28 días, conforme se incrementan los valores de PRL plasmática. No hay incremento adicional del %AT en las ratas tratadas con sulpiride a nivel del mar. En la altura, la sulpiride tiene un patrón de respuesta similar al del nivel del mar, incrementando los niveles de PRL y de T plasmática. Al igual que lo observado en las ratas tratadas con sulpiride a nivel del mar los valores de T plasmática van disminuyendo gradualmente conforme se incrementan los valores de PRL. No se observa incremento adicional del %AT en las ratas tratadas con Sulpiride respecto a los controles en la altura (Tabla 4).

TABLA 2. Efecto de diferentes dosis de Bromocriptina sobre los niveles plasmáticos de prolactina y testosterona en ratas expuestas 7 días a la altura (4540 m).

Dosis de Bromocriptina (mg/kg peso)	Prolactina (ng NIAMD-RP-1/ml)	Testosterona (ng/ml)
0	36.39 ± 0.72	4.24 ± 0.16
0.4	35.64 ± 0.73	4.63 ± 0.26
4.0	15.71 ± 0.60*	0.68 ± 0.09*

Los datos son promedios ± error standard \* $P < 0.01$  con respecto al valor sin bromocriptina

TABLA 3. Efecto de la bromocriptina sobre los niveles plasmáticos de prolactina, testosterona, y porcentaje de túbulos seminíferos dañados (%AT) en ratas machos de nivel del mar y expuestas agudamente a la altura.

Días de exposición	Prolactina ng/ml		Testosterona ng/ml		% AT	
	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura
7	11.75 ± 0.72	15.71 ± 0.60	1.65 ± 0.10	0.68 ± 0.09	15.37 ± 0.83	68.37 ± 1.48
14	4.53 ± 0.61	11.65 ± 1.31	1.81 ± 0.12	1.49 ± 0.05	15.42 ± 0.75	39.33 ± 1.75
21	3.10 ± 0.61	12.08 ± 0.34	0.79 ± 0.06	1.86 ± 0.11 <sup>a</sup>	13.25 ± 0.95	33.40 ± 1.99
28	2.96 ± 0.24	7.19 ± 0.35	0.72 ± 0.07	1.67 ± 0.02	13.50 ± 1.90	30.50 ± 0.87

Los datos son promedio ± error standard. PRL:ng NIAMD-RP-1/ml; T: ng/ml; %AT: porcentaje de túbulos con alteración; a: p<0.001 con respecto al grupo tratado a NM

TABLA 4. Niveles plasmáticos de prolactina, y testosterona y, % túbulos seminíferos dañados en ratas inyectadas 2 veces por semana con sulpiride: 1.5 mgr/k.p.c. a nivel del mar (150 m) y en la altura (4540 m).

Días de exposición	Prolactina ng/ml		Testosterona ng/ml		% AT	
	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura
7	44.46 ± 1.83	43.77 ± 1.04	3.47 ± 0.22	5.13 ± 0.18 <sup>b</sup>	14.60 ± 1.08	42.20 ± 1.39
14	52.21 ± 3.72	52.54 ± 2.22	3.23 ± 0.18	4.70 ± 0.25 <sup>a</sup>	14.00 ± 0.89	40.40 ± 1.0
21	117.85 ± 2.54	61.00 ± 2.39 <sup>b</sup>	2.91 ± 0.14	3.17 ± 0.10	13.00 ± 1.14	32.20 ± 1.13
28	110.84 ± 4.02	118.63 ± 4.30	0.99 ± 0.09	1.99 ± 0.04 <sup>b</sup>	12.20 ± 1.02	31.00 ± 1.64

Los datos son promedios ± error standard. PRL: ng NIAMD-RP-1/ml. a:p<0.01; b:p<0.001 con respecto al grupo tratado a nivel del mar. T: ng/ml; %AT: Túbulos con alteración

Niveles de T plasmática según niveles de PRL plasmática

En la Tabla 5 observamos que hay un incremento de T plasmática paralelo al incremento de los niveles de PRL plasmática tanto a nivel del mar como en la altura, hasta concentraciones de PRL entre los 41-60 ng/ml. Por encima de estos niveles de PRL plasmática, los valores de T plasmática tienden a disminuir.

Para determinar si los niveles de PRL plasmática afectan los niveles de T plasmática se realizó la correlación entre las concentra-

ciones de PRL y las de T utilizando los datos obtenidos a nivel del mar y en la altura en ratas control y tratadas, encontrándose una correlación poligonal ( $y = 5 \text{ sen}2x$ ,  $r = 0.876$ ,  $p<0.05$ ) en la cual el valor máximo de T se logra a la concentración de 50 ng/ml de PRL.

DISCUSION

La PRI es necesaria para una normal función testicular y normal crecimiento de los órganos sexuales accesorios. A nivel testicular, la PRI incrementa y mantiene los receptores para LH, actuando sinérgicamente con la LH en la secreción de testosterona (T). A nivel de



los órganos sexuales actuaría sinérgicamente con la T, en forma directa o incrementaría la conversión de T a dihidrotestosterona (DHT) en el tejido blanco (29-33, 70, 71).

La exposición aguda a la altura de hombres (45,46,85) y animales (42-44,56, 72, 76-84) produce alteraciones en la función gonadal masculina, con daño testicular manifestado por alteraciones en la espermatogénesis tales como oligozoospermia, y azoospermia; disminución del peso testicular en ratas (49, 50, 80, 82), e incremento de la T plasmática en hombres (86) y animales (56).

En este trabajo estudiamos el efecto que la altura produce en los niveles de PRL plasmática, relacionándolos con los niveles de T plasmática y comparándolos con los del nivel del mar. Con el objeto de obtener niveles bajos y altos de PRL, utilizamos la administración de Bromocriptina y Sulpiride respectivamente. La Bromocriptina, estimula los receptores de dopamina a nivel hipotalámico e hipofisario y por lo tanto inhibe la secreción de prolactina, demostrándose en ratas machos también una disminución de los niveles de testosterona (67,89). El Sulpiride bloquea los receptores dopaminérgicos (66), y además de aumentar los niveles séricos de prolactina también aumenta los de testosterona (15).

Nuestros resultados muestran que las ratas llevadas a la altura incrementan los valores de prolactina plasmática ( $p < 0.01$ ). Es indudable que al llevarlos a un ambiente diferente, el traslado en sí producirá stress, el cual se sabe incrementa la secreción de PRL, pero considerando que la exposición aguda a la altura incrementa los niveles de serotonina sanguínea, estimulador de la secreción de PRL, y disminuyen los de dopamina, inhibidor de su secreción (56,84), podrían ser estas sustancias las causas del incremento de la PRL durante la exposición aguda a la altura (56).

Posterior a la elevación de la PRL plasmática en las ratas llevadas a la altura, hay una disminución gradual con el tiempo de exposición, haciéndose significativa ( $p < 0.01$ ) a partir de los 21 días.

La exposición aguda a la altura incrementó los niveles de testosterona sérica. Estos resultados están de acuerdo con otras publicaciones en ratas y humanos (56, 85, 86). Hay publicaciones que reportan que los niveles de T disminuyen de la 4ta. a la 20ava. semana de exposición a la altura (80, 85).

La mayoría de reportes asocian la hiperprolactinemia con disminución de los niveles de T (1, 2, 13, 18-20, 32); sin embargo es necesario recordar que la acción fisiológica de la PRL en las células de Leydig es incrementar su sensibilidad a la LH, incrementando la secreción de T (29-33). Si bien la exposición aguda a la altura determina un aparente estado hiperprolactinémico, comparando el valor medio de PRL en las ratas a nivel del mar:  $23.67 \pm 0.15$  con los valores de las ratas en la altura, por ej. a los 7 días:  $36.39 \pm 0.72$ , observamos que como valores absolutos no son muy distantes, encontrándonos en los niveles de PRL que producen incremento de T (Rango normal). Fung (33) en estudios "in vitro" demuestra que los efectos de la PRL en la secreción de T son dosis dependientes.

La alteración testicular observada en las ratas control expuestas a la altura, evidenciada por desprendimiento y desorganización del epitelio germinal, presencia de células multinucleadas y engrosamiento de los vasos, es similar al reportado por otros autores (79-83) y ha sido atribuido a la acción directa de la serotonina sanguínea que se incrementa por la exposición a la altura (84,88); ésto se comprueba con el hecho de que la modificación de los niveles de prolactina y testosterona producidos por la bromocriptina y el sulpiride no modifican la alteración testicular producido por la altura.

Como lo ya reportado (49,50,80,82), las ratas expuestas a la altura pierden peso corporal pero no testicular. Algunos autores encuentran disminución del peso testicular en las primeras semanas de exposición aguda a la altura (49,82); otros lo reportan a las 7-10 semanas de exposición (80).

TABLA 5. Niveles de testosterona plasmática según niveles de prolactina plasmática en ratas de nivel del mar y en la altura.

Prolactina ng NIAMD-RP-1/ml	Testosterona ng/ml		P
	Nivel del mar*	Altura	
< 5	0.99 ± 0.12	----	
5 - 10	1.37 ± 0.04	1.67 ± 0.02	0.001
11 - 20	1.57 ± 0.08	1.67 ± 0.08	NS
21 - 40	1.84 ± 0.07	4.08 ± 0.10*	0.001
41 - 60	3.35 ± 0.15	4.60 ± 0.20*	0.001
61 - 80	2.80 ± 0.02	2.89 ± 0.22*	NS
>80	1.95 ± 0.33	1.99 ± 0.40	NS

Los datos son promedios + ES. \*P<0.05 entre grupos de niveles diferentes de prolactina (ANOVA).

Las ratas tratadas con bromocriptina tanto a nivel del mar como en la altura, al disminuir los niveles de PRL plasmática, disminuyen los niveles de T como lo descrito en la mayoría de reportes (25, 39, 65, 89), no observándose mayor alteración testicular. La disminución de T y el incremento del %AT observado a los 7 días en las ratas tratadas con Bromocriptina en la altura, no parece deberse a un efecto de la disminución de PRL, debido a que a los 14, 21 y 28 días, en que los niveles de PRL son menores no se observan similares resultados.

De los resultados observados en la variación del peso corporal en las ratas tratadas con Bromocriptina: poca ganancia a nivel del mar, y recuperación del peso perdido por efecto de la altura, a partir de los 14 días, no nos permiten deducir alguna relación entre la PRL y el peso corporal. La disminución de peso corporal en la exposición aguda a la altura en ratas ha sido relacionada con el incremento de la serotonina sanguínea (50).

Al igual que lo observado por otros autores (65,66) el Sulpiride incrementa los niveles de PRL plasmática tanto a nivel del mar como en la altura, con un incremento de T plasmática, pero a diferencia de ellos encontramos una disminución de estos niveles a valores muy altos de PRL.

Si observamos la curva de correlación entre PRL y T notaremos que a niveles de PRL altos, se puede tener T plasmática mayores o

iguales a los valores normales encontrándonos en el lado de la curva en que se observa una relación inversa entre PRL y T. Con concentraciones de PRL plasmática mayores de 90 ng/ml e inferiores a 8 ng/ml se obtienen valores de T plasmática inferiores a los controles de nivel del mar, los que pueden ser considerados como valores normales.

En conclusión nuestros datos revelan que en ratas machos adultos, la exposición aguda a la altura produce un incremento de la prolactina, y testosterona plasmática y daño en la espermatogénesis; y que el incremento en la testosterona sérica parece deberse al incremento de la prolactina.

## REFERENCIAS

1. Bartke A: Prolactin and the Physiological Regulation of the Mammalian Testis: The Testis in Normal and Infertile Men. Ed. P. Troen, HR Nankin, New York, Raven Press, 1977, 367.
2. Flückiger E., del Pozo E., Von Werder K.: Prolactin: Physiology, Pharmacology and Clinical Findings Ed. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg-New York, 1982, 25.
3. Guitelman A. y col.: Prolactina, Regulación y Secreción en Algunos Estados Fisiológicos. Rev. Asoc. Med. Arg. 96:120, 1983.
4. Ascenso J.: Esterilidad e hiperprolactinemia, 2-bromo alfa ergocriptina y factor cervical. Resumen Simposio sobre Hiperprolactinemia. Ed. Sandoz. Lima, 1979, 7.
5. Garmendia F.: Diagnóstico y Tratamiento de la Galactorrea Amenorrea. Resumen Simposio sobre Hiperprolactinemia. Ed. Sandoz. Lima, 1979, 31.



6. Dorrington JH, Gore-Langton RE: Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. *Nature* 290: 600, 1981.
7. Huhtaniemi L., Catt KJ.: Induction and Maintenance of Gonadotropin and Lactogen Receptors in Hypoprolactinemic Rats. *Endocrinology*. 109:483, 1981.
8. Velarde C., Fanghanel G., Mena F.: Nuevos conceptos sobre Fisiología y Patología Hipotálamo-Hipofisaria. Ed. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México, 1982, 137.
9. Prevelic GM., Würzburger MI., Peric A.: Acute effects of L-Dopa and bromocriptine on serum PRL, LH and FSH levels in patients with hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome. *J. Endocr. Invest.* 10:389, 1987.
10. Kanppilia A., Martikainen H., Puistola U.: Hyperprolactinemic and ovarian dysfunction. *Fertil Steril*. 49:437, 1988.
11. Martikainen et al.: Prolactin suppression by bromocriptine stimulates aromatization of testosterone to estradiol in women. *Fertil Steril* 52:51, 1989.
12. Negro-Vilar A., Krulich L., McCann M.: Changes in serum prolactin and gonadotropins during sexual development of the male rat. *Endocrinology* 93:660, 1973.
13. Fang VS., Refetoff S., Rosenfield RL.: Hypogonadism induced by a transplantable prolactin-producing tumor in male rats: hormonal and morphological studies. *Endocrinology* 95:991, 1974.
14. Keenan EJ., Thomas JA.: Effects of testosterone and prolactin or growth hormone on the accessory sex organs of castrated mice. *J. Endocrinol.* 64:111, 1975.
15. Magrini G., Ebner JR., Burkhardt P., y col.: Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in man. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 43:944, 1976.
16. Bartke A., Smith S., Michael SD., y col.: Effects of Experimentally-Induced Chronic Hyperprolactinemia on Testosterone and Gonadotropin levels in Male Rats and Mice. *Endocrinology*. 100:182, 1977.
17. Thorner MD., Edwards CRW., Hanker JP., y col.: Prolactin and Gonadotropin Interaction in the Male: The Testis in Normal and Infertile Men. Ed. P. Troen, HR. Nankin, New York, Raven Press, 1977, 351.
18. Franks S., Jacobs HS., Martin N, y col.: Hyperprolactinemia and impotence. *Clin Endocr.* 8:277, 1978.
19. Carter JM., Tyson G. y col.: Prolactin secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N. Engl. J. Med.* 299:847, 1978.
20. Schainker BA., Cicerl TJ.: Prolactin secreting tumors and hypogonadism in men. *N. Eng J. Med.* 300:563, 1979.
21. Rodríguez W.: Prolactina, Bromocriptina e hipogonadismo masculino. Resumen Simposio sobre Hiperprolactinemia. Ed. Sandoz, Lima, 1979, 23.
22. Segal S., Polishuk WZ., Ben Davis M.: Hyperprolactinemic in male infertility. *Fertil Steril*. 27:1425, 1976.
23. Wenner R., Liestal Braun, P.: Tratamiento de la disfunción sexual masculina dependiente de prolactina. Ed. Sandoz, 1981, 1.
24. Laborde NP., Odell WD.: Effects of short-term hyperprolactinemia on the endocrine reproductive system in males rabbits. *Fertil Steril* 42:459, 1984.
25. Suescun MO., Gonzáles SJ., Chiauuzzi VA., y col.: Effects of induced hypoprolactinemia on testicular function during gonadal maturation in the rat. *J. Androl.* 6:77, 1985.
26. Gonzáles GF., García Hjarles A., Velásquez G., y col.: Prolactina e Infertilidad Masculina. *Diagnóstico*, 21 (2):47, 1988.
27. Katovich MJ., Camerón DF., Murray FT., Gunsalus GL.: Alterations of testicular function induced by hyperprolactinemia in the rat. *J. Andrology* 6:179, 1985.
28. Kooy A., Weber RFA., Ooms MP., Vreburg JTM.: Effects of the new prolactin-producing tumors on gonadotrophin secretion in adult male and female rats. *J. Endocrinol.* 120:261, 1989.
29. Bartke A., Dalterio S.: Effects of prolactin on the sensitivity of the testes to LH. *Biol. Reprod.* 15:90, 1976.
30. Charreau EH., Attramadal A., Torjesen PA., y col.: Prolactin Binding in Rat Testis: Specific Receptors in Interstitial Cells. The Testis in Normal and Infertile Men. Ed. P. Troen, HR. Nankin, New York, Raven Press, 1977, 387.
31. Bartke A., Hafiez AA., Dalterio FJ.: Hormonal interaction in relation of androgen secretion. *Biol. Reprod.* 18:44, 1978.
32. Morris PL., Saxena BB.: Dose and age- dependent effects of prolactin (PRL) on luteinizing hormone and PRL-binding sites in rat Leydig cell homogenates. *Endocrinology* 107:1639, 1980.
33. Fung MCH., Odell W.: Effects of Prolactin on Luteinizing hormone stimulated Testosterone secretion in isolated perfused rat testis. *J. Androl.* 10:37, 1989.
34. Velásquez-Ramírez A., Villar-Rojas C., Hicks JJ: Similar effects of prolactin and dbcAMP upon human spermatozoa metabolism. *Int. J. Androl* 3:23, 1980.
35. Larsen JL, Odell W: Prolactin alters luteinizing hormone pulsation characteristics in the intact and castrated male rabbit. *Neuroendocrinology* 45:446, 1987.

36. Mc Neilly AS.: Prolactin and the Control of Gonatrophin Secretion. *J. Endocr.* 115:1, 1987.
37. Bartke A., Goldman BD., Bex F., Dalterio S.: Effect of prolactin (PRL) on pituitary and testicular function in Mice with hereditary PRL deficiency. *Endocrinology* 101:1760, 1977.
38. Bartke A., Lackritz RM: Bromocriptine stimulates testosterone production by Mouse testes in vitro. *Fertil Steril*, 35, 473, 1981.
39. Grizard G., Andre M., Jarrige JF. y col.: Effects of bromocriptine on pituitary-testicular function in the rat: possible inhibition of in vitro production of androgen by Leydig cells. *Int. J. Andrology* 6:563, 1983.
40. Kovacevic R., Krsmanovic L., Stojilkovic S., y col.: Development on pattern of the testicular androgen response to gonadotrophin stimulation in vitro and its modification by chronic hypoprolactinemia. *Int. J. Andrology*. 10:773, 1987.
41. Gonzáles GF., Velásquez G. García Hjarles MA.: Hypoprolactinemia as related to seminal quality and Serum Testosterone. *Arch. Andrology* 23:259, 1989.
42. Monge MC. y Mori-Chávez P.: Fisiología de la reproducción en la altura. *An. Fac. Med. Lima, Perú*. 25:34, 1942.
43. Monge MC, y San Martín, M.: Notas sobre azoospermia en carneros recién llegados a la altura. *An. Fac. Med. Lima, Perú*, 25:58, 1942.
44. San Martín M.: Reproducción y fertilidad en la altura. *Rev. Fac. Med. Vet. Lima, Perú* 45:140, 1950.
45. Guerra García R.: Reproducción y altitud. En *Población y Altitud*. Lima, Perú, 1965, 153.
46. Donayre J., Guerra García R., Moncloa F., y col.: Endocrine studies at high altitude. IV Changes in the semen of men. *J. Reprod. Fertil* 16:55, 1968.
47. Sobrevilla LA., Midgley AR.: The plasma gonadotropin response to acute high altitude exposure. *Acta Endocrinol. Panam.* 2:47, 1971.
48. Guerra García R.: Testosterone metabolism in men exposed to high altitude. *Acta Endocrinol Panam.* 2:55, 1971.
49. Gonzáles GF., Rodríguez L., Valera J., y col.: Cambios del peso corporal y testicular en ratas expuestas agudamente a la altura. En *Biol. Inst. Inv. de Altura (1961-1986)*, Univ. Peruana Cayetano Heredia. Ed. Betaprint SRL. 1986, 120.
50. Gonzáles GF., Rodríguez L., Valera J., y col.: Rol de la serotonina en la regulación del peso corporal en la exposición aguda a la altura de ratas machos. *Biol. Asoc. Nac. Biol. Perú (Lima)*, 5 (18):19-20, 1980.
51. Guerra García R., Velásquez A Whittembury J.: Urinary testosterone in high altitude natives. *Steroids* 6:35, 1965.
52. García Hjarles MA.: Espermatograma y Bioquímica Seminal en Hipoxia Crónica de los Nativos de Altura y de Pacientes con Mal de Montaña Crónica. *Arch Biol. Andina* 8:18, 1978.
53. Garmendia F., Valdivia H., Castillo O., y col.: Hypothalamo-Hypophyso-Gonadal. Response to Clomiphene Citrate at Median High Altitude. *Horm. Metab. Res.* 14:679, 1982.
54. Garmendia F., Castillo O., Valdivia H., y col.: Sensibilidad hipófiso-testicular del nativo normal de altura a la administración de hormona liberadora de gonadotropina. *Arch. Biol. Andina* 13:207, 1984-85.
55. Llerena LA.: Determinación de hormona luteinizante por radioinmunoensayo: Variaciones fisiológicas y por efecto de la altura. Tesis Doctoral Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, 1973.
56. Gonzáles GF.: Función testicular. En *Endocrinología en las grandes alturas*. *Rev. ANBIOP* 2:58, 1983.
57. Guerra García R., Velásquez A., Coyotupa J.: A test of Endocrine Function in Men: Urinary Testosterone after the Injection of HGG. II Different Response of the High Altitude Native. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 29:179, 1969.
58. Solis J., Guerra García R., Acosta S., y col.: Prolactina en Condición Basal y después de la inyección endovenosa de TRH en sujetos normales de poblaciones de diferentes alturas del Perú. En *Inst. Investig. de Altura (1961-1986)*. Univ. Peruana Cayetano Heredia. Ed. Betaprint SRL 1987, 120.
59. Guerra García R., Zorrilla R., Villena A.: Función Hipófiso-testicular en hombres con exposición intermitente a la altura: Respuesta a la infusión de GnRH. X Reunión ALIRH, Chile, 1986. En *Bol. Inst. Investig. de Altura (1961-1986)*, Univ. Peruana Cayetano Heredia. Ed. Betaprint S.R.L., 1986, 207.
60. Shin SH., Aiken RB., Roberts R., y col.: Effects of testosterone on serum prolactin in the castrated rat. *J. Endocrinol.* 63:257, 1974.
61. Shrenker P., Bartke A.: Effects of hyperprolactinemia on male sexual behaviour in the golden hamster and mouse. *J. Endocrinol.* 112:221, 1987.
62. Chandrahekar V., Bartke A.: Human Growth Hormone modulates the effect of Prolactin (PRL) on testosterone secretion in adult males transgenic mice expressing hGH genes. *Biol. Reprod.* 40:139, 1989.
63. Gradson L., Hodson C., Chen HC., y col.: Inhibition by prolactin of post-castration rise in LH. *Neuroendocrinology* 23:312, 1977.



64. Winters S.J., Loriaux D.: Suppression of plasma luteinizing hormone by prolactin in the male rat. *Endocrinology*. 102:864, 1978.
65. Bartke A.: Effects of inhibitors of pituitary prolactin on testicular cholesterol stores, seminal vesicle weight, fertility and lactation in mice. *Biol. Reprod.* 11:319, 1974.
66. Debeljuk L., Rosados R., Daskal H. y col.: Acute and chronic effects of sulpiride on serum prolactin and gonadotropin levels in castrated males rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 148:5450, 1975.
67. Brooks CL, Welch CW.: Reduction of serum prolactin in rats by 2 ergot alkaloids and 2 ergoline derivatives: a comparison. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146:863, 1974.
68. Riedgle GD., Meites G.: The effect of stress on serum prolactin in females rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 152:441, 1976.
69. Jobin M., Ferland L., Labrie F.: Effect of pharmacological blockade of ACTH and TSH secretion on the acute stimulation of prolactin release by exposure to cold and other stress. *Endocrinology* 99:146, 1976.
70. Chandraheker V., Bartke A.: The effect to Prolactin (PRL) on Testosterone (T) secretion in adult male transgenic mice expressing hGH genes. *Biol. Reprod.* 40:139, 1989.
71. Lackritz RM., Bartke A.: The effect of prolactin on androgen response to human chorionic gonadotropin in normal men. *Fertil Steril* 34:140, 1980.
72. Monge C.: Adaptación de los animales domésticos. Adaptación a las grandes alturas. *Arch. Inst. Biol. Andina*. 2:276, 1968.
73. Rodríguez W.: Altitud y Hormonas de la Unidad Feto Placentaria. Tesis doctoral Univ. Nac. Mayor de San Marcos. Lima, 1974.
74. Frisancho R.: Developmental Responses to High Altitude Hypoxia. *Am. J Phys Antropol* 32:401, 1970.
75. Frisancho R.: Functional Adaptation to high altitude Hypoxia, *Science*, 187:313, 1975.
76. Monge MC.: Fisiología de la Reproducción en la altura. Aplicaciones a la Industria Animal. Instituto de Biología Andina, Anal. Fac. Med. Lima, 25:19, 1942.
77. Monge MC., San Martín M.: Aclimatación del ganado ovino en las grandes alturas. *Anal. Fac. Med. Lima*. 28:15, 1945.
78. Guerra García R.: Hipófisis, adrenales y testículos de cobayos a nivel del mar y en la altitud. Tesis Bachiller de Medicina, UNMSM - Lima, Perú 1959.
79. Donayre J: Effect of high altitude on spermatogenesis. *Excerpta Médica Internacional. Congres.* 184:1054, 1968.
80. García Hjarles MA.: Efecto de la exposición a una altura de 4,500 m. sobre la morfología y función testicular en ratas. XII Cong. LatinoAmer. de Ciencias Fisiológicas. México, 1977. En *Inst. de Investig. de Altura (1961-1986)*. Univ. Peruana Cayetano Heredia. Ed. Betaprint SRL, 1987, 206.
81. Thuman A., Bustos Obregón E.: Hipoxia y daño testicular en ratones. *Arch. Biol. Med. Exp.* 11:215, 1978.
82. Bustos Obregón E., Olivares A.: Efecto de la hipoxia en la Reproducción de Mamíferos: Función testicular postexposición a ambiente de altura. En *el hombre y los Ecosistemas de Montañas*. Pub Simp. Chile, 65, 1982.
83. Bustos Obregón E. y Celis R.: Efecto de la hipoxia en la Reproducción de Mamíferos: Función testicular postexposición en cámaras hipobáricas en el hombre y los Ecosistemas de Montaña. Pub Simp. Chile, 37, 1982.
84. Gonzales GF., Coyotupa J., Guerra García R.: Prevención de los cambios testiculares inducidos por la altura por tratamiento previo con ciproheptadina en ratas machos. *Diagnóstico*. 1983. 12(6):181-185.
85. Bustos Obregón E., Guadarrama A., Mastrococco D., y col.: Efectos de la hipoxia de altura sobre la función testicular en el varón. En *el hombre y los Ecosistemas de Montaña*. Pub. Simp. Chile. 81, 1982.
86. Llaque W.: Estudios del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal en hombres normales a nivel del mar y en la altura. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú, 1974.
87. Bustos Obregón E., Mastrococco D., Guadarrama A.: Parámetros reproductivos e hipoxia de altura en el varón. *Arch. Biol. Med. Exper.* 12(4):501, 1979.
88. Gonzales GF., Coyotupa J., Guerra García R.: Effects of serotonin and its precursors on the testicular function in male rats. *IRCS Med. Science*, 9:61, 1981.
89. Chandler JA., Harper ME. Griffiths K.: Studies on subcellular zinc distribution in relation to hormone levels in rat prostatic tissue using the electron microscope microanalyzer, EMMA, *J. Endocrinol.* 61:64, 1974.