

Función sexual, prolactina y parathormona en pacientes en hemodiálisis tratados con eritropoyetina

C. Santiago, M. Mauri, J. Pérez Contreras, J. M.^a Gas, F. Rivera y J. Olivares

Sección Nefrología y Laboratorio de Hormonas. Hospital General del SVS. Alicante.

RESUMEN

Recientemente se ha comprobado que la corrección de la anemia de pacientes en hemodiálisis con eritropoyetina humana recombinante (EPO) mejora su función sexual. El presente estudio se realiza para determinar cuáles son los mecanismos que producen esta mejoría. Parathormona (PTH), prolactina y 1,25(OH)2D3 fueron seguidos durante nueve meses de tratamiento con EPO en 14 pacientes en hemodiálisis (siete varones y siete mujeres) con edad media de 38,2 años. El hematócrito (Hcto) aumentó de $18,3 \pm 2,3$ % a $33,06 \pm 3,1$ % y la hemoglobina aumentó de $5,7 \pm 0,6$ g/dl a $10,1 \pm 0,8$ g/dl. Los niveles de prolactina en mujeres disminuyeron de $32,92 \pm 24,12$ a $20,26 \pm 14,3$ ng/ml y en los hombres de $26,05 \pm 15,3$ a $16,45 \pm 12,3$ ng/ml ($p < 0,01$, respectivamente). La 1,25(OH)2D3 aumentó de $14,9 \pm 6,3$ pg/ml a $22,04 \pm 8,9$ pg/ml ($p < 0,01$). La PTH basal fue de $5,4 \pm 4,4$ pg/ml y disminuyó a $3,6 \pm 3,1$ ($p < 0,05$). La mejoría de la función sexual se observó en seis varones de los siete estudiados y tres mujeres recuperaron su menstruación normal.

El tratamiento de la anemia con EPO podría mejorar la función sexual de los pacientes en hemodiálisis al disminuir de forma significativa los niveles de prolactina y PTH.

Palabras clave: **Función sexual. Prolactina. Parathormona. Eritropoyetina. 1,25(OH)2D3. Uremia.**

SEXUAL FUNCTION, PROLACTIN AND PARATHORMONE IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS TREATED WITH EPO

SUMMARY

As it was reported that correction of anemia in hemodialysis patients by recombinant human erythropoietin (EPO) is associated with improved sexual function parathyroid hormone, prolactin and 1.25(OH)2D3 levels were followed during 9 months of EPO therapy, within 9 months of treatment with EPO in 14 hemodialysis patients (7 males and 7 females).

The hematocrit values rose from 18.3 ± 2.3 % to 33.06 ± 3.1 % and hemoglobin increased from 5.7 ± 0.8 g/dl to 10.1 ± 0.8 g/dl. Serum prolactin values

decreased significantly from 32.94 ± 24.12 to 20.26 ± 14.3 ng/ml in females, and from 26.05 ± 15.3 to 16.45 ± 12.3 ng/ml in males ($p < 0.01$ respectively). Baseline PTH was 5.41 ± 4.4 pg/ml and decreased to 3.6 ± 3.1 ($p < 0.05$). Sexual function improved in 6 out of 7 males and 3 females recuperated normal menstruation.

The treatment of the anemia with EPO could improve the sexual function of the patients in hemodialysis by lowering significantly the levels of prolactin and PTH.

Key words: Sexual function. Prolactin. Parathyroid hormone. Erythropoietin. 1.25(OH)2D3.

Introducción

El tratamiento con éxito de la anemia renal de pacientes en hemodiálisis con eritropoyetina humana recombinante (EPO), ha sido evidenciado por diversos autores¹⁻⁵. La mejoría de la anemia de pacientes en hemodiálisis se acompaña de mayor actividad física y mental^{6, 8} y mejoría de su función sexual^{1, 2}.

Las alteraciones de la función sexual han sido descritas en pacientes de ambos sexos con enfermedad renal terminal; un 56 % de los varones presenta ginecomastia e impotencia⁹. En mujeres se describen ciclos anovulatorios, trastornos del período menstrual e infertilidad¹⁰⁻¹². La patogenia de estas alteraciones en la uremia es complejo. Factores psicológicos (ansiedad, estrés, depresión), desórdenes somáticos no endocrinos (mala nutrición, mala condición física), neuropatía, enfermedad vascular periférica, iatrogenia (drogas), hipotensión, toxinas urémicas, han sido implicados como factores responsables de la disfunción sexual de pacientes en hemodiálisis¹³.

La hiperprolactinemia es frecuente en pacientes de ambos sexos con insuficiencia renal crónica terminal^{14, 15}. En sujetos con función renal normal ha sido asociado con diversas disfunciones sexuales y la terapia quirúrgica o farmacológica fue seguida de considerable mejoría. Además de causar galactorrea en mujeres y ginecomastia en hombres, la hiperprolactinemia puede comprometer la función sexual en individuos normales y con función renal normal por inhibición de la función gonadal^{16, 17}. La disminución de los niveles séricos de prolactina usando bromocriptina (agente agonista de la dopamina), el cual inhibe la liberación de prolactina, conduce a la mejoría de la potencia en hombres hiperprolactinémicos sin insuficiencia renal¹⁸⁻²⁰. En pacientes que reciben tratamiento con hemodiálisis la bromocriptina era efectiva en el tratamiento de la impotencia en varones, pero se acompañaba de efectos secundarios con gran frecuencia, lo que limitaba su uso. El mecanismo por el que la bromocriptina mejora la libido no es conocido, aunque puede ser que las neuronas centrales dopaminérgicas estén relacionadas con los

trastornos de la función sexual de los varones en hemodiálisis^{21, 22}.

Por otra parte, la PTH puede influenciar la función sexual en pacientes urémicos²³, encontrando una significativa correlación entre magnitud del hiperparatiroidismo secundario y grado de impotencia en varones en hemodiálisis. Se ha observado una mejoría de la función sexual cuando ellos reducen los niveles de PTH tratándose con 1,25(OH)2D3^{24, 25}.

Para explicar el mecanismo por el cual el tratamiento con EPO mejora la función sexual de los pacientes en hemodiálisis, determinamos los niveles de una serie de hormonas para el estudio de la disfunción sexual en pacientes urémicos.

Material y métodos

Estudiamos 14 pacientes (siete varones y siete mujeres) en programas de hemodiálisis. La edad media fue de 38,2 años (rango, 18-56). El tiempo medio en hemodiálisis fue de $41,41 \pm 26,74$ meses.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Hematócrito inferior a 25 %. 2) No existencia de hemólisis o hemorragia ni evidencia de déficit de hierro.

Los pacientes se dializaban tres veces por semana, con pauta de diálisis corta de tres horas. Los valores medios de urea y creatinina prediálisis fueron, respectivamente, de 163,6 y 11,4 mg %. El hematócrito basal fue de 18,3 % y la hemoglobina de 5,7 g/ml.

Se les administró EPO a dosis de 50 U/kg de peso en inyección intravenosa al final de cada diálisis. Si los niveles de hemoglobina no aumentaban a las dos semanas, se aumentaba la dosis en 25 U/kg de peso. Al final del estudio la dosis media administrada fue de 79 U/kg de peso (rango, 50-150 U/kg). El tiempo de seguimiento fue de nueve meses.

Las determinaciones sanguíneas se realizaron al inicio de hemodiálisis. El análisis de hormonas se realizó al inicio del tratamiento con EPO y a los nueve meses. Los niveles séricos de PTH (fracción terminal) fueron medidos por radioinmunoensayo de doble anticuerpo (INCSTAR), con valores normales de

Tabla I. Niveles de prolactina sérica, parathormona y 1,25(OH)2D3, antes y a los nueve meses de tratamiento con EPO. Se expresa también la significación estadística.

	Hcto %	Hb g/dl
Antes de EPO	18,3 ± 2,3	5,7 ± 0,8
Después de nueve meses de EPO	33,06 ± 3,1	10,1 ± 0,8

0-0,88 pg/ml. Las variaciones interensayo fueron del 13 %. Los niveles de prolactina sérica se determinaron mediante un ensayo inmunorradiactivo (CORNING IMMOPHASE), con valores normales de 1,77-16,17 ng/ml en mujeres y 1,9-9,9 ng/ml en varones. Las variaciones interensayo fueron del 9 %.

El 1,25(OH)2D3 se determinó mediante radioreceptor ensayo (INCSTR) con purificación previa de la muestra en columna de C18OH. Valores normales de 16,4-42,4 pg/ml y variaciones interensayo del 12 %.

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. El análisis estadístico fue realizado usando test no paramétricos (Wilcoxon).

El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

El tratamiento con EPO produjo un aumento del hematócrito en todos los pacientes y al final del estudio el Hcto aumentó de $18,3 \pm 2,3$ % a $33,06 \pm 3,1$ %. La hemoglobina aumentó del nivel basal de $5,7 \pm 0,8$ g/ml a $10,1 \pm 0,8$ g/ml después de nueve meses de tratamiento (tabla I).

Los niveles de prolactina sérica estaban aumentados en todos los pacientes varones y mujeres, excepto en dos mujeres que tenían valores normales antes del tratamiento con EPO. Las mujeres tenían mayores niveles séricos que los hombres ($32,92 \pm 24,12$ contra $26,05 \pm 15,3$ ng/ml). a los nueve meses de tratamiento con EPO los niveles de prolactina se habían normalizado en nueve pacientes, habían descendido en tres y en dos no cambiaron. El descenso de prolactina en las mujeres fue significativo ($p < 0,05$) y también en los varones ($p < 0,01$) (fig. 1).

La media de los niveles de PTH fue de $5,4 \pm 4,4$ pg/ml antes del tratamiento con EPO. Después de nueve meses de tratamiento los valores disminuyeron a $3,6 \pm 3,1$ pg/ml ($p < 0,05$). Los niveles de PTH disminuyeron en 10 pacientes, permaneciendo sin cambio en cuatro de ellos (tabla II).

La media de los niveles de 1,25(OH)2D3 fueron de $14,9 \pm 6,3$ pg/ml y aumentaron después de nueve meses de tratamiento a $22,04 \pm 8,9$ pg/ml ($p <$

Tabla II. Niveles de hematócrito y hemoglobina antes de EPO y a los nueve meses de tratamiento

	Prolactina ng/ml	PTH pg/ml	1,25(OH)2D3 pg/ml
Antes de EPO	29,33	5,4	14,94
Después de nueve meses de EPO	18,47	3,6	22,04
	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,01$

0,01). Los niveles de 1,25(OH)2D3 aumentaron en todos los pacientes del estudio (tabla II).

La función sexual durante el tratamiento con EPO fue estudiada mediante un cuestionario a todos los pacientes. Seis varones referían un aumento de la libido y mejoría de su función sexual; un paciente no refirió mejoría. Tres mujeres recuperaron su menstruación normal durante el tratamiento con EPO.

Discusión

El tratamiento de la anemia renal con EPO mejora la función sexual de los pacientes en hemodiálisis^{2, 26}. Esta mejoría podría estar relacionada con la corrección de la anemia, que se asocia con bienestar general y mayor actividad física. También puede ser debida a la normalización de ciertas alteraciones hormonales que se presentan en la uremia. En nuestro estudio los niveles de prolactina se normalizaron o descendieron de forma significativa en la mayoría de los pacientes. Se ha comprobado que la reducción de los niveles de prolactina con bromocriptina en pacientes urémicos se acompaña de una mejoría de la función sexual^{21, 22}.

Seis de nuestros pacientes varones referían un au-

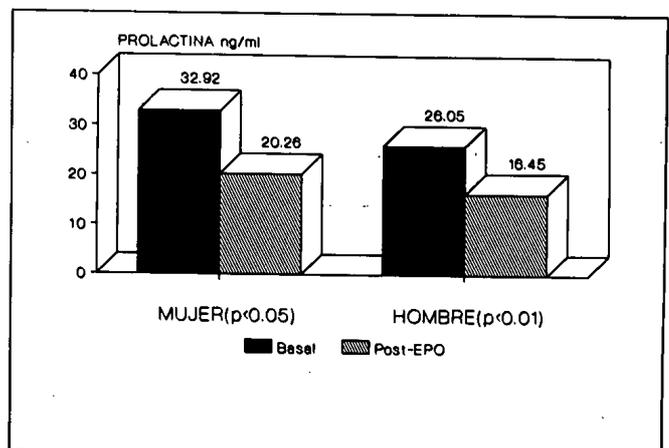


Fig. 1.—Efectos de la eritropoyetina sobre las concentraciones de prolactina sérica en mujeres y en hombres en hemodiálisis.

mento de la libido y tres mujeres recuperaron sus menstruaciones normales. Ello podría indicar que la hiperprolactinemia ejercería un efecto negativo sobre la función sexual y su corrección se acompañaría de una mejoría de la misma.

El hiperparatiroidismo secundario podría producir disfunción sexual en pacientes urémicos^{24, 25}; se ha sugerido la existencia de una correlación entre el grado de impotencia e hiperparatiroidismo secundario²³. Nosotros comprobamos en los pacientes tratados con EPO un descenso significativo de los niveles de PTH. Los niveles de PTH descendían en 10 pacientes y no se modificaban en cuatro, de ellos tres tenían niveles de PTH en límites normales. También observábamos un aumento significativo de 1,25(OH)2D3. Durante el tratamiento con EPO se observó este aumento en todos los pacientes. Esto nos lleva a sugerir que el aumento de 1,25(OH)2D3, junto con la disminución de PTH, podrían jugar algún papel en la mejoría de la función sexual de los pacientes en hemodiálisis tratados con EPO. El mecanismo de acción podría ser de forma directa o bien indirectamente disminuyendo la secreción de prolactina, ya que se piensa que el hiperparatiroidismo secundario podría contribuir a aumentar la secreción de prolactina. En este sentido se ha observado que infusiones agudas de PTH causan un significativo aumento de los niveles séricos de prolactina²⁷.

De cualquier manera la mejoría de la función sexual de los pacientes en hemodiálisis podría ser multifactorial. El descenso significativo de los niveles de prolactina y PTH, junto al aumento de los niveles de 1,25(OH)2D3, pueden tener efectos beneficiosos. Por otra parte, la mejoría de la actividad física, que conlleva la corrección de la anemia, contribuiría también a una mejoría de la función sexual.

Bibliografía

1. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK y Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316:73-78, 1987.
2. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR y Coles PM: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 2:1175-1178, 1983.
3. Zins B, Drüeke J, Zingraff J, Bererchi L, Kreis H, Naret C, Delons S, Castaigne JP, Peterlongo F, Casadevall N y Varet B: Erythropoietin treatment in anaemic patients on haemodialysis. *Lancet* 2:1329, 1986.
4. Bommer J, Alexion C, Müller-Bühl V, Eifert J y Ritz E: Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients-dose determination and clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 2:238-242, 1987.
5. Casati S, Passerini P, Campisi MR, Graziani G, Cesano B y Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Brit Med J* 295:1017-1020, 1987.
6. Barbar G Delano: Improvements in quality of life following treatment with r-Huepo in anemic Haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* XIV (Suppl 1):14-18, 1989.
7. Peter Lundin A: Quality of life: Subjective and objective improvements with Recombinant Human erythropoietin Therapy. *Seminars in Nephrology* 9, suppl 1:22-29, 1989.
8. Mayer G, Thum J, Cada EM et al.: Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int* 34:525-528, 1988.
9. Levy NB: Sexual adjustment to maintenance haemodialysis and renal transplantation: national survey by questionnaire: preliminary report. *Trans Am Soc Artif Internal Organs* 19:138, 1973.
10. Rice GG: Hypermenorrhea in the young haemodialysis patient. *Am J Obstet Gynecol* 116:539-543, 1973.
11. Wass VJ, Was Jam, Rees L, Edwards CGN y Ogg CS: Sex hormone changes under Lying menstrual disturbances on haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 15:178-185, 1978.
12. Lim VS, Henríquez C, Sievertsen G y Frohman LA: Ovarian function in chronic renal failure: Evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Inter Med* 93:21-27, 1980.
13. Emmnouel DS, Lindheimer MD y Katz AJ: Endocrine abnormalities in chronic renal failure: Pathogenetic and clinical implications. *Semin Nephrol* 1:151-175, 1981.
14. Nagel TC, Freinkel N, Bell RH, Friesen H, Wilber JF y Metzger BE: Gynecomastia, prolactin and other peptide hormones in patients undergoing chronic haemodialysis. *J Clin Endocr* 35:428, 1973.
15. Hagen C, Olgaard K, McNelly RS y Fisher: Prolactin and the pituitary-gonadal axis in male uraemic patients on regular dialysis. *Acta Endocrinologia* 82:29, 1976.
16. Boyer RM y Hellmann L: Syndrome of benign nodular adrenal hyperplasia associated with feminization and hyperprolactinemia. *And Int Med* 80:389-394, 1974.
17. Volpe R, Killinger P, Bord C, Clark AF y Freisen H: Idiopathic galactorrhea and mild hypogonadism in a young adult male. *Clin Endocrinol* 35:684-688, 1972.
18. Thurner MO y Besser GM: Hyperprolactinemia and gonadal function: results of bromocriptine treatment. Prolactin and human reproduction. Academic Press. London, New York, San Francisco, 1977.
19. Franks S, Jacobs HS, Martin W y Nabarro JDN: Hyperprolactinemia and impotence. *Clin Endocr* 8:277, 1978.
20. Thurner MO, McNeilly AS, Hagan C y Besser GM: Long-term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *Br Med J* 2:419, 1974.
21. Muir JW, Besser GM, Edwards CRW, Rees LH, Cattell WR, Packrill y Baker LKI: Bromocriptine improves reduced libido and potency in men receiving maintenance haemodialysis. *Clin Nephrol* 6:308-314, 1983.
22. Bommer J, Del Pozo E, Ritz E y Bommer G: Improved sexual function in male haemodialysis patients on bromocriptine. *Lancet* 2:496-497, 1979.
23. Loew H, Schulz H y Busch G: Klinische aspekte impotenz männlicher dauerdialysepatienten. *Med Welt* 26:1651-1652, 1975.
24. Massry SG, Goldstein DA, Procci WR y Kletzky OA: Impotence in patients undergoing chronic haemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 36:428-432, 1973.
25. Massry SG, Goldstein DA, Procci WR y Kletzky OA: Impotence in patients with uremia: A possible role for parathyroid hormone. *Nephron* 19:305-310.
26. Shaefer KM, Kokot F, Wernze H, Geiger H y Heidlanda: Improved sexual function in haemodialysis patients on recombinant erythropoietin: a possible role for prolactin. *Clin Nephrol* 1:1-5, 1989.
27. Isaac R, Marceran RE, Caillens G, Raymond JP y Ardaillou R: Effect of parathyroid hormone on plasma prolactin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 47:18-23, 1978.