

## Estudio clínico-patológico de la función gonadal en mujeres en hemodiálisis periódicas \*

R. MATESANZ \*, J. CORTES \*\*, C. QUEREDA \*, B. PESENTI \*\*, R. MARCEN \*  
y J. ORTUÑO \*.

\* Servicio de Nefrología. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

\*\* Servicio de Ginecología. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

### RESUMEN

Los trastornos de la función gonadal en las mujeres en hemodiálisis son frecuentes y hasta el momento poco estudiados. En 3 grupos de mujeres en hemodiálisis (4 en edad prepuberal, 13 en edad fértil y con menstruaciones conservadas y 8 postmenopáusicas) se estudiaron los perfiles hormonales (LH, FSH, E<sub>2</sub>, progesterona, prolactina y testosterona) y su correlación con los patrones menstruales, curvas de temperatura basal, citología vaginal, características del moco cervical e histología del endometrio. Como control se analizaron los perfiles hormonales de 13 mujeres en edad fértil y 8 postmenopáusicas.

Las pacientes con menstruaciones conservadas presentaron en su mayoría ciclos anovulatorios de duración muy irregular, con menstruaciones abundantes que influyen negativamente en el control de su anemia. Las mujeres con ciclos bifásicos tienen unas elevaciones de progesterona en la segunda mitad del ciclo, inferiores a las de los controles, lo cual sugiere la existencia de una luteinización parcial. Todas nuestras pacientes con elevaciones luteínicas de progesterona tenían aclaramientos residuales de creatinina mayores de 2,5 ml/min., y la única que quedó embarazada unos niveles de prolactina inferiores a las demás aunque por encima de la normalidad. La hiperprolactinemia parece jugar un papel importante en las alteraciones endocrinas detectadas y es aún más marcada en las mujeres en edad postmenopáusica. En las pacientes en edad fértil se registró una hiperestrogenemia mantenida traducida en el hallazgo de endometrios proliferativos y filancias elevadas. También las postmenopáusicas tenían unos niveles de estrógenos superiores a los controles, pese a lo cual tanto el endometrio como la citología vaginal fueron atróficos.

Palabras clave: Disfunción gonadal. Hemodiálisis periódicas.

### SUMMARY

Though gonadal dysfunction has been extensively studied in men on chronic hemodialysis (CHD), there are few reports of ovarian function, most of them limited to hormonal profiles of menstruant women, and besides they are in some way contradictory. This work was planned to investigate the hormonal patterns of CHD women according to age and their reflection on clinical and histological data.

Anamnesis, vaginal cytology, basal temperature records, cervical mucus characteristics, endometrium histology and serial hormonal levels (FSH, LH, Progesterone, Estrogens, Prolactin and Testosterone) were studied in 13 menstruant (thus excluding all kinds of amenorrhea), 8 postmenopausal and 4 prepuberal CHD women. Plasma samples from 13 menstruant and 8 postmenopausal normal women were analyzed as controls.

Only 11/55 menstrual periods were biphasic (20 %). Four CHD women had luteal progesterone rises, but to subnormal values (6,1 - 7,2 vs 20,6 ± 5,8 mIU/ml.) suggesting a weak luteinization. One of them became pregnant a few months after. Marked hyperestrogenemia was found in biphasic cycles during both follicular and luteal phases (280 ± 160 vs 184 ± 56 pg/ml, p < 0.05, and 458 ± 189 vs 184 ± 56 pg/ml, p < 0.05). Persistent hyperestrogenemia resulted in menomethorrhagic men-

\* Este trabajo fue premiado en la convocatoria 1981 del Premio Hospital, otorgado por la Sociedad Española de Nefrología.

ses and highly proliferative endometria. A high spinbarkeit but poor fern tests were observed in most of the cycles. No clear FSH or LH peaks were detected. Prolactin levels were markedly raised ( $114 \pm 18$  vs  $8,1 \pm 2$  ng/ml,  $p < 0.001$ ). Residual  $C_{Cr}$  was between 2,5 and 4,7 ml/min in women with biphasic patterns whereas only 2/9 women with monophasic cycles had  $C_{Cr}$  over 2 ml/min. women with monophasic cycles had  $C_{Cr}$  over 2 ml/min.

Hyperestrogenemia, with meno-methrorragic menses, monophasic menstrual periods or biphasic with weak luteinization, and marked hyperprolactinemia are the usual patterns of menstruant CHD women; residual renal function seems to be an important factor when ovulation and pregnancy possibilities are considered in these patients.

In postmenopausal CHD women, LH levels were significantly higher than controls ( $70,6 \pm 22,6$  vs  $42 \pm 12$  mIU/ml,  $p < 0.02$ ). Plasma estrogen levels, though clearly lower than those of menstruant CHD women were higher than controls ( $203 \pm 65$  vs  $126 \pm 62$  pg/ml,  $p < 0.05$ ). Despite this relative hyperestrogenemia, vaginal cytologies and endometrium histologies were always atrophic. Prolactin levels were markedly elevated ( $357 \pm 62$  ng/ml), significantly higher than those of menstruant CHD women ( $11,2 \pm 18,4$   $p < 0.005$ ) and CHD men ( $172,3 \pm 86,5$   $p < 0.01$ ).

**Key words:** Gonadal dysfunction. CHD women.

## INTRODUCCION

En la insuficiencia renal crónica se han descrito alteraciones de prácticamente todos los sistemas hormonales conocidos, si bien el significado de las mismas es muy variable y no siempre bien conocido<sup>1,2</sup>. Mientras que la función reproductora ha sido ampliamente estudiada en el sexo masculino<sup>1-4</sup>, las publicaciones sobre trastornos clínicos y del eje hipófisis-hipófisis-gónadas en el sexo femenino son escasas y en ciertos aspectos discordantes<sup>5-9</sup>.

Se admite que en las mujeres con insuficiencia renal avanzada en edad fértil lo más frecuente es la oligomenorrea o la amenorrea<sup>2,5</sup>. Tras instaurar tratamiento con hemodiálisis periódicas, parte de estas enfermas va a presentar menometrorragias con ciclos muy irregulares y habitualmente anovulatorios<sup>2,6-9</sup>, mientras que un porcentaje variable y probablemente creciente a medida que aumenta su período en diálisis<sup>9</sup> continúa en amenorrea<sup>2,6-9</sup>.

La razón fundamental de la escasez de trabajos sobre el tema y de las discrepancias entre ellos probablemente radique en la heterogeneidad de la población estudiada y en las dificultades inherentes a la recogida de datos en un sistema hormonal cíclico tan complejo<sup>9</sup>.

A la vista de estos datos, centramos nuestro objetivo en el establecimiento de los patrones hormonales de un grupo de mujeres en hemodiálisis periódicas con menstruaciones conservadas, y en otro de pacientes que habían llegado a la menopausia antes de sufrir un deterioro apreciable de la función renal. Se excluye de esta forma el heterogéneo grupo de mujeres amenorreicas en edad fértil que pueden obedecer a causas muy variadas, así como al de edad cercana a la menopausia en el que es imposible valorar a priori su situación hormonal y cuya inclusión modificaría de forma imprevisible los resultados obtenidos. Asimismo se investigaron las posibles correla-

ciones entre los patrones hormonales obtenidos en ambos grupos de mujeres y los datos ginecológicos, clínicos e histológicos de las mismas.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de 25 mujeres en programa de hemodiálisis periódicas por insuficiencia renal crónica de diversas etiologías. Trece de ellas estaban en edad fértil y tenían menstruaciones conservadas en el momento del estudio. Un segundo grupo de 8 pacientes estaban en edad postmenopáusica, existiendo en todas constancia de la retirada de la menstruación cuando aún conservaban una buena función renal ( $C_{Cr}$  superior a 50 ml/min.). Se estudiaron también 4 enfermas en edad prepuberal. Las edades, tiempo de permanencia en diálisis y algunos parámetros analíticos de interés se encuentran reflejados en la tabla I.

Como control se estudiaron muestras de plasma de 21 mujeres normales (13 premenopáusicas y 8 postmenopáusicas). Asimismo y como referencia se analizaron muestras de 15 enfermos en hemodiálisis y 15 varones sanos.

Los pacientes se dializaban 3 veces a la semana en sesiones de 4 horas de duración con filtros de cuprofán de 1-1,4 m<sup>2</sup> de superficie. Todos tenían un aclaramiento residual de creatinina inferior a 5 ml/ml.

El estudio ginecológico comprendió los datos de anamnesis, exploración clínica, toma de temperaturas basales a lo largo de varios ciclos, y en los casos que fue posible, estudios seriados de citología vaginal, filancia y cristalización del moco cervical e histología del endometrio.

Las muestras de sangre se extrajeron a intervalos de 5-6 días a lo largo de un ciclo menstrual en el grupo de edad premenopáusica. En las mujeres fértiles de control se hicieron tomas diarias durante un ciclo completo. En el resto de los enfermos en hemodiálisis y controles se hicieron 2 extracciones con un intervalo de 15 días.

Las tomas de sangre se hicieron tras un período de 10-12 horas de ayuno, por la mañana, antes de la sesión de diálisis. Tras la separación del plasma se almacenaron a  $-20^{\circ}$  C hasta el momento de ser analizadas en conjunto. En todas las muestras se determinaron los niveles de FSH, LH, prolactina (PRL), 17-beta-estradiol ( $E_2$ ), progesterona y testosterona por métodos de radioinmunoanálisis (RIA).

TABLA I

CARACTERISTICAS DE LAS ENFERMAS

Grupos	Edad	Meses en HD	Creatinina mg/100 ml.	Urea mg/100 ml.	Hb. g/100 ml.	Proteínas g/100 ml.	Diuresis c.c.	Aclaram. residual
Prepuberales N = 4	13 10-14	15,2 11-20	12,7 9,8-15	208 192-216	5,85 4,9-7,3	6,4 5,7-7,2	0-350	0-3,0
Premenopáusicas N = 13	35,9 28-46	19 9-34	13,19 8,4-18,8	196 112-354	7,1 4-9,7	6,1 4,6-7	0-1500	0-4,7
Postmenopáusicas N = 8	55,2 50-61	16,8 6-40	12,45 10,6-17,2	209 163-304	8,0 6,7-11,8	6,3 5,5-6,9	100-1000	0,2-4,6

Los valores se expresan como media y márgenes.

La LH, FSH y prolactina se determinaron empleando reactivos suministrados por el NIAMDD del National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA, según técnica descrita previamente<sup>10</sup>. Los coeficientes de variación intra e interensayo para las 3 hormonas fueron:

Coeficientes de variación	% Intraensayo	% Interensayo
LH	10	13
FSH	11	12
PRL	10	14

Las determinaciones de los niveles de estrógenos en plasma se realizaron tras extracción de las muestras con éter etílico, empleando un anticuerpo frente al E<sub>2</sub>-17-hemisuccinato-BSA, que presenta unas reacciones cruzadas del 2,8 % frente al E<sub>2</sub>, 0,2 % frente a E<sub>3</sub>, 2 % con la testosterona y 0,01 % con el cortisol. Los coeficientes de variación intra e interensayo del método fueron del 8 y 12 %, respectivamente.

Las mediciones de testosterona<sup>11</sup> se realizaron en extracto de éter etílico de plasma. El anticuerpo se obtuvo mediante inyección al conejo de un preparado de 16-carboximetil-oxi-testosterona. Sus reacciones cruzadas con la DHT son del 15 %, con E<sub>2</sub> 0,1 %, con E<sub>1</sub> < 0,1 %, con progesterona < 0,01 % y con cortisol < 0,01 %. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 7 y 12 %, respectivamente.

Para la determinación de progesterona se hizo una extracción previa con éter de petróleo, que al tener una afinidad selectiva por sustancias poco polares deja en la fase acuosa a todos los esteroides con mayor polaridad que la progesterona. El anticuerpo empleado fue suministrado por el doctor Cameron (Tennovus Inst. Cancer Research. University of Wales, Great Britain). Las reacciones cruzadas con este anticuerpo son:

17-OH-progesterona	13,6 %
20-OH-progesterona	2,0 %
DOCA	0,8 %
Cortisol	0,4 %
17-beta-estradiol	0,1 %
Testosterona	0,1 %

Dichas reacciones cruzadas son aún de menor cuantía teniendo en cuenta la extracción casi selectiva antes mencionada. El coeficiente de variación interensayo es del 8 % e intraensayo del 5 %.

Para el análisis estadístico de los datos se empleó el test de la t de Student y el de la t pareada.

RESULTADOS

1. Enfermas en edad fértil

Antes de la instauración de la insuficiencia renal, 9 de las 13 mujeres en edad fértil estudiadas (69,2 %) tenían

ciclos regulares (2-3/28-30) y las otras 4 ligeramente irregulares (3-5/30-36). Tras comenzar a dializarse, sólo una mujer continuó con ciclos regulares (2-3/28) mientras que las otras 12 (82,3 %) presentaban marcadas irregularidades (Fig. 1), alternando las menometrorragias con períodos prolongados sin sangrado (hasta 90 días).

Sólo un 20 % de los registros de temperaturas basales (11/55) eran bifásicos (Fig. 2). En una misma enferma constituyó un hallazgo frecuente la alternancia de ciclos mono y bifásicos, sugestiva de ovulaciones esporádicas seguidas de ciclos anovulatorios. En todas las mujeres de nuestro estudio en que se detectaron ciclos bifásicos, el aclaramiento residual era superior a 2,5 ml/min. (entre 2,5 y 4,7 ml/min), mientras que únicamente 2 de las 9 enfermas en que se encontraron exclusivamente ciclos

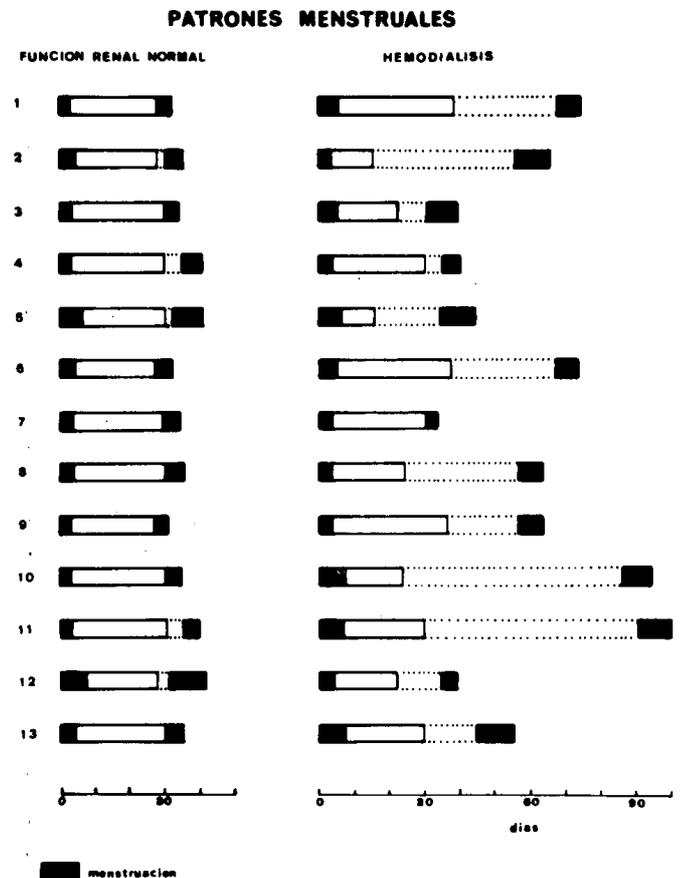


Fig. 1.—Patrones menstruales de las 13 mujeres en edad fértil cuando tenían una función renal conservada y después de ser incluidas en hemodiálisis.

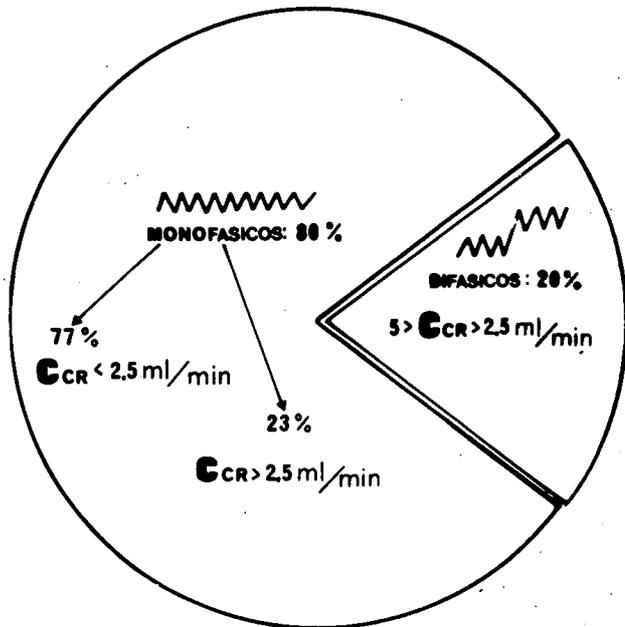


Fig. 2.—Distribución porcentual de los perfiles de temperatura en las mujeres en edad fértil y su relación con el aclaramiento residual de creatinina.

monofásicos tenían aclaramientos superiores a 2,5 ml/min., teniendo las 7 restantes (77 %) un filtrado inferior a esta cifra.

Se detectaron elevaciones de la progesterona en la segunda mitad del ciclo en 4 enfermas, y siempre hasta niveles claramente inferiores a los de los controles (2,38-8,47 v.s. 20-25 ng/ml.) (Fig. 3). Si bien no se detectaron picos bien definidos de LH ni FSH en las 4 enfermas con incrementos de progesterona en la segunda mitad del ciclo, se encontraron ligeras elevaciones, inferiores a las de las mujeres normales, de LH (12,6-21,6 v.s.  $28,5 \pm 4,2$  m UI/ml.) y FSH (6,1-7,2 v.s.  $20,6 \pm 5,8$  m UI/ml.) (Fig. 3). Excluyendo estas variaciones en la parte media del ciclo, los niveles de LH en este grupo de enfermas fueron significativamente superiores a los controles tanto en la primera como en la segunda mitad del ciclo ( $11,29 \pm 3,8$  v.s.  $4,3 \pm 1,6$  mUI/ml.,  $p < 0,05$ , y  $10,65 \pm 4,45$  v.s.  $4,8 \pm 1,8$  mUI/ml.  $p < 0,01$ ). Las cifras de FSH fueron similares a las controles.

Una de estas enfermas (concretamente la que tenía menstruaciones regulares) quedó embarazada pocos meses después de realizar el estudio hormonal (Fig. 4), abortando espontáneamente en el quinto mes de embarazo. Esta paciente tenía una elevación de progesterona en la segunda mitad del ciclo sin pico claro detectado de FSH ni LH. Su aclaramiento residual en el momento del embarazo era de 3,2 ml/min.

Los niveles de estrógenos en las mujeres con ciclos bifásicos se mantuvieron uniformemente elevados, con incrementos moderados en la parte central del ciclo hasta valores similares a las mujeres de control (500-600 pg/ml.) (Fig. 3). Las cifras de estrógenos encontradas en las fases folicular y luteínica fueron significativamente superiores a los controles ( $380 \pm 160$  v.s.  $184 \pm 56$  pg/ml.,  $p < 0,05$  y  $485 \pm 189$  v.s.  $287 \pm 86$  pg/ml.,  $p < 0,05$ ).

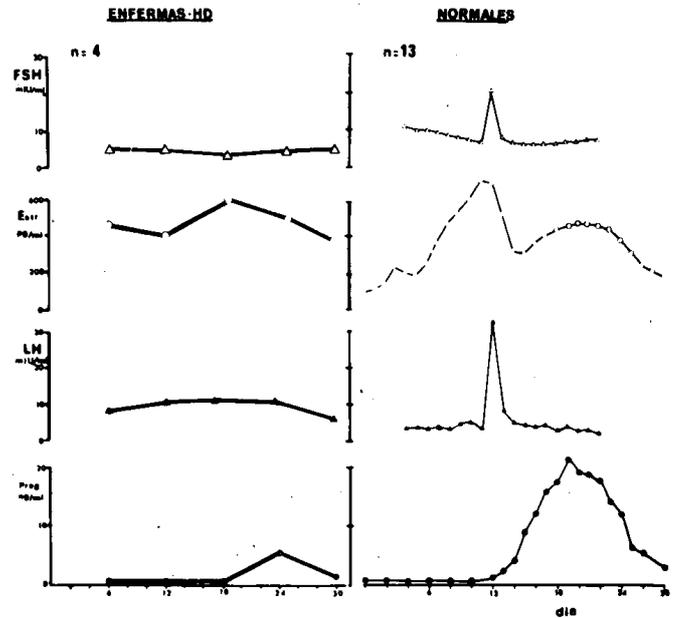


Fig. 3.—Perfiles hormonales en mujeres en edad fértil con ciclos bifásicos.

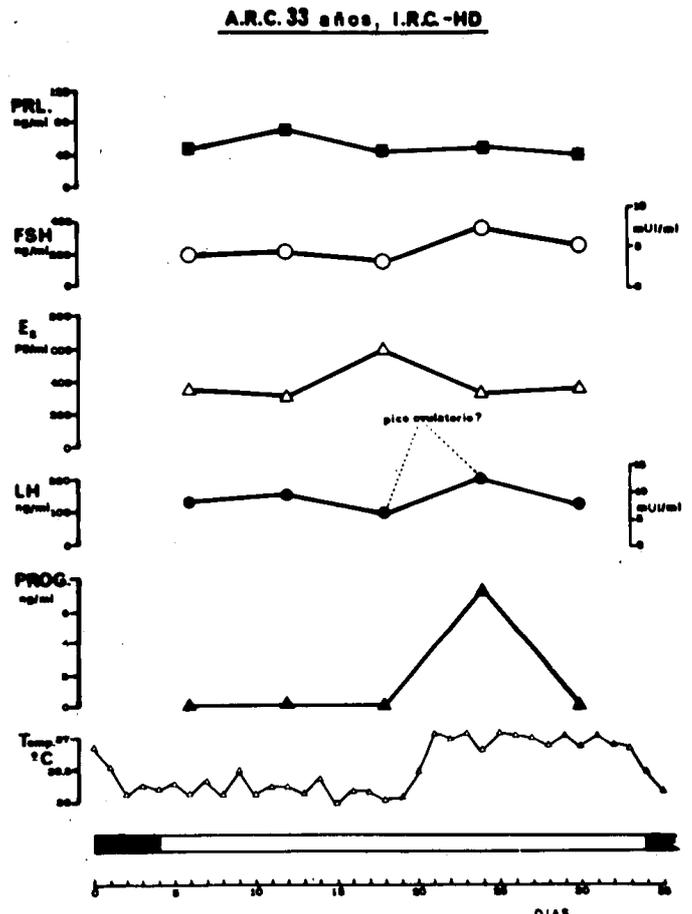


Fig. 4.—Patrones hormonales de una enferma con perfiles bifásicos de temperatura. Esta paciente quedó embarazada pocos meses después de la realización del estudio hormonal.

Los niveles de estrógenos de las mujeres con ciclos anovulatorios fueron igualmente superiores a los de la fase folicular de los controles ( $487 \pm 189$  v.s.  $184 \pm 56$  pg/ml.,  $p < 0,05$ ) (Figs. 5 y 6).

Esta hiperestrogenemia se tradujo en el hallazgo de endometrios muy hipertróficos en los estudios histológi-

### ESTROGENOS

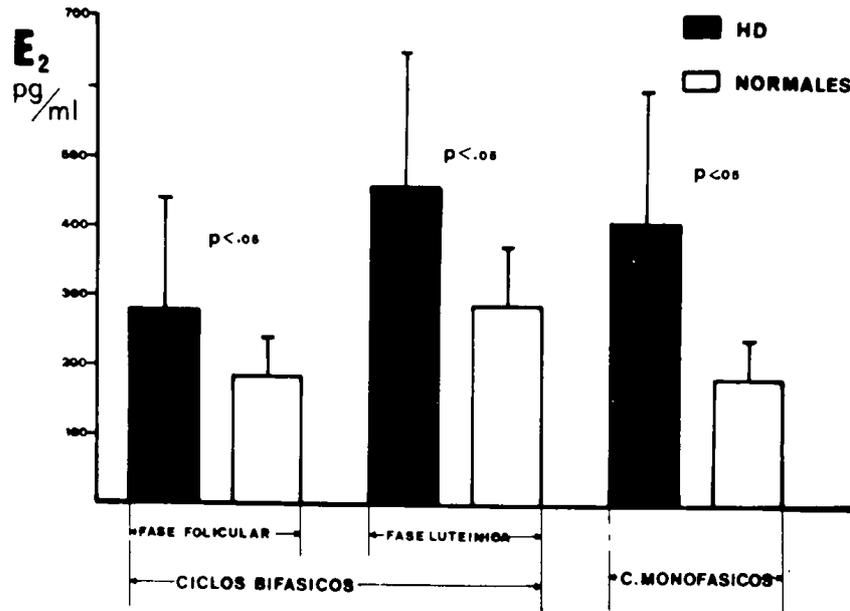


Fig. 5.—Niveles de estrógenos en las enfermas en diálisis en edad fértil.

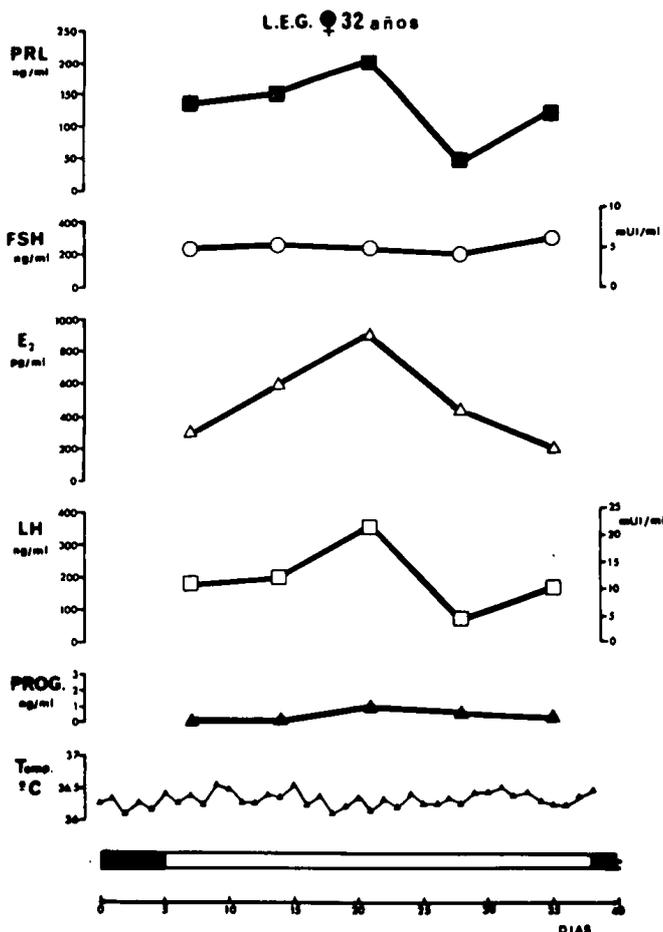


Fig. 6.—Patrones hormonales de una enferma con perfiles monofásicos de temperatura.

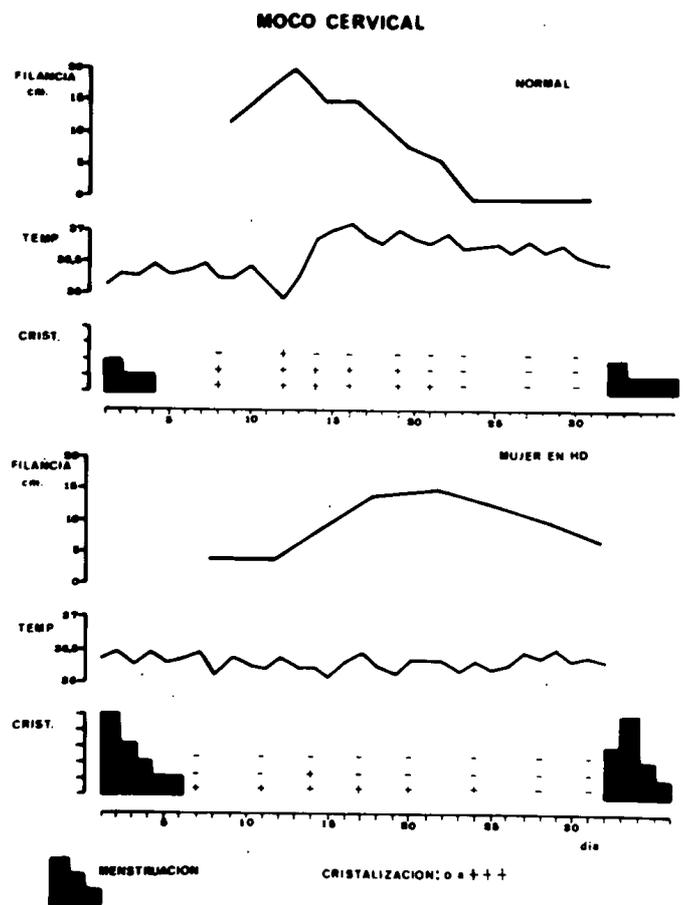


Fig. 7.—Patrones de filancia y cristalización del moco cervical en una enferma en hemodiálisis y una mujer normal.

cos. En la mayoría de los ciclos estudiados se encontraron unas filancias de moco cervical elevadas con unas cristalizaciones deficientes (Fig. 7).

Los niveles de prolactina estaban claramente elevados en todas las mujeres estudiadas ( $114 \pm 18$  v.s.  $8,1 \pm 2$  ng/ml.,  $p < 0,001$ ) (Fig. 8), sin modificaciones significativas durante el ciclo. No hubo diferencias entre las muje-

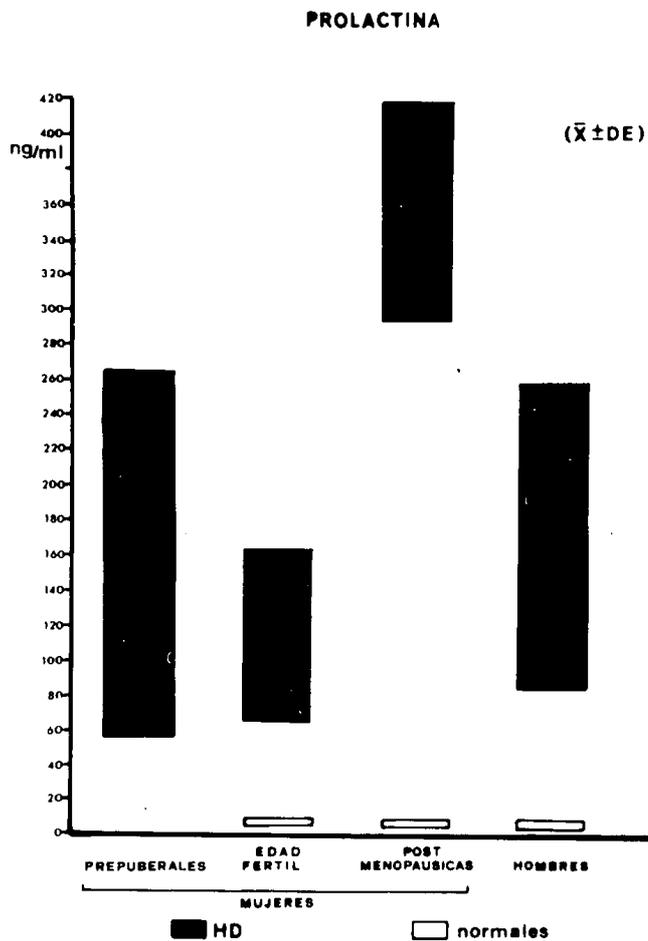


Fig. 8.—Niveles de prolactina en sujetos normales y en pacientes en hemodiálisis distribuidos por edad y sexo.

res con elevaciones de progesterona y las que no la presentaron. Los valores de testosterona fueron similares a los controles ( $68,8 \pm 20,3$  v.s.  $84 \pm 28$  ng/100 ml.), sin que se observaran variaciones cíclicas.

## 2. Enfermas en edad postmenopáusica

Los niveles plasmáticos de FSH ( $73,3 \pm 12$  mUI/ml.) no fueron significativamente diferentes de las mujeres control ( $51 \pm 19$  mUI/ml.). En cambio las de LH fueron superiores a los controles ( $70,6 \pm 26,6$  v.s.  $42 \pm 12$  mUI/ml.,  $p < 0,02$ ) (Fig. 9). Ambas hormonas, como corresponde a la edad de las enfermas, estaban muy elevadas en todos los casos con relación a las mujeres en edad fértil.

Los valores de progesterona fueron siempre bajos, al igual que en los controles. Los niveles de estrógenos en el grupo de enfermas en edad postmenopáusica fueron ligeros pero significativamente superiores a los de los controles ( $20,3 \pm 65$  v.s.  $126 \pm 62$  pg/ml.,  $p < 0,05$ ). Sin embargo, esta hiperestrogenemia relativa no se tradujo en efectos demostrables sobre los órganos diana: los estudios de citología vaginal e histología endometrial fueron siempre atróficos. Los niveles de testosterona fueron inferiores a los del grupo control ( $39,7 \pm 22,2$  v.s.  $100 \pm 35$  ng/100 ml.,  $p < 0,05$ ).

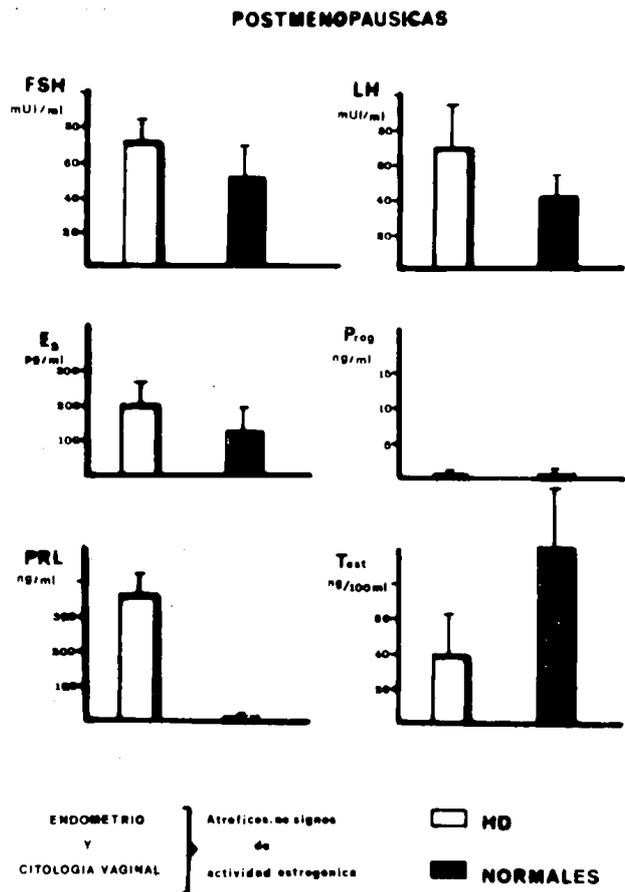


Fig. 9.—Niveles hormonales en mujeres menopáusicas.

Las concentraciones de prolactina ( $357 \pm 62$  ng/ml.) alcanzaron los valores más elevados de todos los grupos de insuficientes renales estudiados, significativamente superiores a las de las mujeres en edad fértil ( $114,2 \pm 8,4$ ,  $p < 0,005$ ), a las prepuberales ( $159,69 \pm 104$ ,  $p < 0,05$ ) y a los varones en hemodiálisis ( $172,38 \pm 86,54$ ,  $p < 0,01$ ).

## 3. Enfermas en edad prepuberal

No se estudió en este caso ningún grupo control dadas las dificultades de valorar el grado de desarrollo gonadal en las niñas en hemodiálisis (de 10, 14, 14 y 14 años de edad en el momento del estudio). De hecho, dos de estas niñas tuvieron la menarquia pocos meses después de extraer los perfiles hormonales.

Los niveles de estrógenos fueron similares a los de las mujeres en edad fértil. La progesterona se mantuvo siempre baja. Los valores de LH y FSH fueron similares a los detectados en las mujeres de edad fértil a lo largo del ciclo, exceptuando las elevaciones correspondientes a las partes medias de los ciclos ovulatorios. De igual forma, los niveles de prolactina fueron similares a los del grupo de edad fértil.

Por razones obvias, no se hicieron estudios histológicos ni de moco cervical en este grupo de edad.

DISCUSION

La amenorrea, disminución de la libido y el carácter excepcional de los embarazos a término constituyen datos habituales en las mujeres con insuficiencia renal avanzada en edad premenopáusica<sup>2,5,8</sup>. Las hemodiálisis periódicas, que en el mejor de los casos representan únicamente un sustituto de algunas de las funciones del riñón normal, tan sólo corrigen estos trastornos de una forma parcial, dando lugar a una nueva patología.

El patrón más frecuente en este grupo de enfermas en edad fértil, con menstruaciones conservadas fue la hiperamenorrea, con ciclos muy irregulares y temperaturas basales monofásicas en el 80 % de los casos. Las pérdidas abundantes de sangre durante las menstruaciones, agravadas por la administración de heparina en las sesiones de diálisis, empeoran el control de la anemia en este grupo de mujeres. De 87 enfermos adultos tratados en nuestra unidad de diálisis (27 mujeres y 60 hombres), el 66 % de las mujeres tenían unos depósitos de hierro disminuidos valorados por punción medular y ferritina al año de tratamiento, por sólo un 51 % de los varones pese a que el índice de transfusiones fue inferior en éstos (0,75 v.s. 2,4 unidades/enfermo-año) y la concentración de hemoglobina superior (8,2 ± 2,3 g/100 ml. en varones v.s. 7,1 ± 1,6 g/100 c.c. en mujeres). En tres casos fue necesario practicar histerectomía para controlar las pérdidas sanguíneas tras haber realizado legrados que sólo controlaron temporalmente el problema. No se consideró indicado el tratamiento hormonal en estas enfermas, pese a haber sido utilizado por otros autores<sup>2,5,8</sup>, por la posibilidad de añadir un factor de riesgo vascular más<sup>12,13</sup> en un grupo de enfermos cuya principal causa de muerte son los accidentes vasculares<sup>14</sup>.

La hiperestrogenemia mantenida constituye probablemente la causa inmediata de la hipermenorrea detectada en nuestro grupo de enfermas en edad premenopáusica. Los datos de la literatura acerca de los niveles de estrógenos en este grupo de enfermas son contradictorios. MORLEY y cols.<sup>8</sup> los encuentran descendidos en muestras aisladas extraídas en los primeros días del ciclo. LIM y cols.<sup>2</sup> encuentran cifras indetectables al comienzo de la fase folicular; Wass y cols.<sup>7</sup> en cambio, al estudiarlos seriadamente a lo largo del ciclo, encuentran unos niveles medios en el límite alto de la normalidad y en algunos casos francamente elevados. En nuestro grupo de mujeres en edad premenopáusica, todas conservaban la menstruación. lo cual excluye al grupo con edades entre 40 y 50 años y amenorrea en las que es muy difícil excluir si han llegado a la menopausia, así como las diversas causas de amenorrea que podrían interferir los resultados obtenidos. Sorprendentemente este aspecto fundamental de la situación endocrinológica de las enfermas es considerado de una forma imprecisa en algunos trabajos en que se recogen niveles hormonales de pacientes en hemodiálisis lo cual probablemente artefacte los resultados medios obtenidos<sup>8,15</sup>. En estas mujeres con

menstruaciones, los niveles altos y mantenidos de estrógenos se corresponden perfectamente con el hallazgo histológico de endometrios proliferativos y filancias elevadas aunque la cristalización del moco cervical fuera en general deficiente, sin que hayamos podido establecer la causa de esta discrepancia.

Tan sólo 4 mujeres tenían elevaciones de progesterona en la segunda mitad del ciclo, si bien a niveles claramente inferiores a los de las mujeres de control. Estos resultados sugieren la presencia de ciclos anovulatorios en la mayoría de las enfermas en diálisis, como en efecto se corrobora por los registros de temperatura basal, y ocasionalmente algún ciclo ovulatorio con luteinización parcial. No obstante, una de estas mujeres, con una elevación de progesterona de tan sólo 7,33 ng/ml., quedó embarazada unos meses después. Es posible que no detectáramos el nivel más alto de progesterona alcanzado por esta mujer o bien que el mes en que quedó embarazada las elevaciones fueran superiores.

Este hecho plantea el problema de los embarazos en las enfermas en diálisis. En nuestra paciente el aclaramiento residual de creatinina era de 3,2 ml/min. y los embarazos parecen muy improbables a niveles más bajos de función renal residual<sup>16</sup>. De hecho, las 4 mujeres en que se detectaron elevaciones de progesterona en la segunda mitad del ciclo tenían unas diuresis de más de 500 c.c./día y unos aclaramientos residuales superiores a 1,5 ml/min. El embarazo de las enfermas en diálisis es raro aunque no excepcional. Hasta finales de 1977 se habían registrado en Europa 115 embarazos<sup>17</sup>, de los que 16 habían finalizado con feto vivo (uno de ellos con anomalías congénitas) y los 99 restantes habían abortado, 54 de forma espontánea y 45 quirúrgicamente. Dado que los embarazos en este grupo de mujeres no están exentos de riesgos importantes, parece indicado informarlas ampliamente sobre esta eventualidad, especialmente en aquellas con un aclaramiento residual de más de 2 ml/min., y considerar el empleo de métodos anticonceptivos preferentemente no hormonales.

El hallazgo de unas oscilaciones de FSH y LH sin picos ovulatorios definidos concuerda con los resultados de otros autores<sup>2,7</sup>. LIM y cols.<sup>2</sup> encontraron un pico claro de LH en sólo una enferma y es probable que en nuestro grupo hubiéramos detectado alguna elevación más definida si se hubieran hecho determinaciones diarias. La existencia de unos niveles basales elevados de LH tanto en la primera como en la segunda mitad del ciclo en relación con los controles, así como en mujeres postmenopáusicas, probablemente se deba al aumento del tiempo medio de desaparición de esta hormona al disminuir su degradación renal<sup>18</sup>. En concordancia con este dato, también en las insuficientes renales postmenopáusicas los niveles de LH eran significativamente superiores a los controles.

La presencia de una hiperprolactinemia marcada en la insuficiencia renal constituye un hecho perfectamente establecido<sup>2,7,8,15,19,20</sup>. Su causa, como ocurre con otras

hormonas polipeptídicas, radica aparentemente en la disminución de su catabolismo por parte del riñón<sup>21</sup>, con una correlación positiva entre los niveles de creatinina y prolactina al ir disminuyendo la función renal antes de llegar a necesitar diálisis<sup>20</sup>.

Esta prolactina inmunorreactiva detectada en los insuficientes renales es metabólicamente activa, al menos en parte, ya que al frenarla con bromocriptina se producen elevaciones de LH, acompañadas en algún caso de menstruación<sup>15</sup>. En mujeres con función renal normal, la hiperprolactinemia interfiere la secreción basal de LH y su elevación ovulatoria<sup>22</sup>; cabría pensar a la vista de estos datos que la elevación de los niveles de prolactina puede jugar un papel central en los trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en estas enfermas<sup>15</sup>.

Los niveles de prolactina detectados en todos nuestros enfermos estaban por encima de la normalidad, lo cual concuerda con los hallazgos de WASS y cols.<sup>7</sup>, pero difiere de los de otros autores<sup>15,19,20</sup> que encuentran valores dentro de la normalidad en un porcentaje variable de pacientes. Tiene interés el hecho de que la enferma que quedó embarazada era la que tenía unos niveles de prolactina menos elevados a lo largo del ciclo, aunque siempre por encima de la normalidad. El hallazgo de unos niveles de prolactina significativamente superiores a los de los demás grupos en las enfermas postmenopáusicas resulta de difícil explicación y de significado aún más incierto. No hemos encontrado alusiones a este tema en ninguno de los trabajos revisados, si bien GÓMEZ y cols.<sup>15</sup> señalan unos niveles superiores en su grupo de mujeres que en el de hombres sin hacer distinciones según la edad. Se sabe que los estrógenos estimulan la secreción de prolactina, y ello podría contribuir a la hiperprolactinemia de las mujeres en edad premenopáusica, pero en el grupo postmenopáusicas las cifras de estrógenos, aunque superiores a las de los controles, eran lógicamente inferiores a los de las mujeres jóvenes.

En suma, las mujeres en hemodiálisis de edad premenopáusica tienen en su mayoría ciclos anovulatorios, de duración muy irregular, con menstruaciones abundantes que influyen negativamente en el control de la anemia de estas enfermas. Las mujeres con ciclos bifásicos tienen unas elevaciones de progesterona en la segunda mitad del ciclo inferiores a las de los controles, lo cual sugiere la existencia de una luteinización parcial. Todas nuestras pacientes con elevaciones luteínicas de progesterona tenían aclaramientos residuales de creatinina mayores de 2,5 ml/min. y la única que quedó embarazada, unos niveles de prolactina inferiores a las demás aunque por encima de la normalidad. La hiperprolactinemia de las enfermas en diálisis parece jugar un papel importante en las alteraciones endocrinas detectadas y es aún más marcada en las mujeres en edad postmenopáusica. En las en-

fermas en edad premenopáusica se registró una hiperestrogenemia mantenida traducida en el hallazgo de endometriosis proliferativas y filancias elevadas. También las postmenopáusicas tenían unos niveles de estrógenos superiores a los controles, pese a lo cual tanto el endometrio como la citología vaginal eran atróficos.

#### BIBLIOGRAFIA

1. KNOCHEL, J. P.: «Endocrine changes in patients on chronic dialysis». En Replacement of renal function by dialysis, p. 546. Ed. por Drucker, W.; Parsons, F. M.; Maher, J. F. Martinus Nijhoff Med. Dic. The Hague-Boston. London, 1978.
2. LIM, V. S.; KATHPALIA, S. C., y HENRIQUEZ, C.: «Endocrine abnormalities associated with chronic renal failure». *Med. Clin. of North. Amer.*, 62: 6, 1341-1348, 1978.
3. HOLDSWORTH, S.; ATKINS, R. C., y DE KRETSEK, D. M.: «The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure». *New Engl. J. Med.*, 296: 1245-1249, 1977.
4. CHOPP, R. T., y MENDEZ, R.: «Sexual function and hormonal abnormalities in uremic men on chronic hemodialysis and after renal transplantation». *Fertil. Steril.*, 26: 661-667, 1978.
5. RICE, G. G.: «Hypermenorrhea in the young hemodialysis patient». *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 116: 539-543, 1973.
6. ZINGROFF, J.; DESCHAMPS, A., y PELISSIER, C.: «Hormonal study of gonadal function in chronic hemodialyzed patients» (Abstract). Proc. VI Int. Cong. Nephrol. Florence. Italy, 1975.
7. WASS, V. J.; WASS, J. A. H.; REES, L.; EDWARDS, C. R. W., y OGG, C. S.: «Sex hormones changes underlying menstrual disturbances on haemodialysis.» Proc. European Dialysis and Transplant Association, XV: 178-186, 1978.
8. MORLEY, J. E.; DISTILLER, L. A.; EPSTEIN, S.; KATZ, M.; GOLD, C.; SAGEL, J.; KAYE, G.; POLROY, M., y KALK, J.: «Menstrual disturbances in chronic renal failure Horm». *Metab. Res.*, 11: 68-72, 1979.
9. LIM, V. S.; HENRIQUEZ, C.; SIEVERSTEN, G., y FROHMAN, L. A.: «Ovarian function in chronic renal failure: Evidence suggesting hypothalamic anovulation». *Ann. Intern. Med.*, 93: 21-27, 1980.
10. TRESGUERRES, J. A. F.; MARTINEZ-GUARRO, M.; TEJERO, A., y ORIOL-BOSCH, A.: «Determinación por radioinmunoanálisis de la hormona luteinizante en plasma humano». *Rev. Esp. Fisiol.*, 31: 99-104, 1975.
11. TRESGUERRES, J. A. F.; FERNANDEZ, M. D.; FERNANDEZ-GALAZ, M. C., y ORIOL BOSCH, A.: «Determinación por radioinmunoanálisis de la testosterona plasmática». *Rev. Ibér. Endocrinol.*, 127: 23-41, 1975.
12. PHILLIPS, G. B.: «Sex hormones and atherosclerosis (letter)» *Lancet*, 2: 511, 1977.
13. CRANE, M. G.; HARRIS, J. J., y WINSOR, W.: «Hypertension, oral contraceptive agents and conjugated estrogens». *Ann. Intern. Med.*, 74: 13-17, 1971.
14. LOWRIE, E. G.; LAZARUS, J. M.; HAMPERS, C. L., y MERRILL, J. P.: «Cardiovascular disease in dialysis patients». *New Engl. J. Med.*, 290: 737-742, 1974.
15. GOMEZ, F.; DE LA CUEVA, R.; WAUTERS, J. P., y LEMARCHAND-BERAUD, T.: «Endocrine disturbances on chronic hemodialysis patients. Role of prolactin». *Am. J. Med.*, 68: 522-530, 1980.
16. KENNEDY, A. C.: «Maintenance dialysis: Reproductive and endocrine problems». En Renal disease. Ed. por Black & Jones. Blackwell Sci. Publ., p. 539, 1979.
17. WING, A. J.; BRUNNER, F. P.; BRYNGER, H.; CHANTLER, C.; DONCKERWELAKE, R. A.; GURLAND, H. J.; HATHWAY, R. A., y JACOBS, C.: «Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe». Proc. EDTA, VIII: 64, 1977.
18. DE KRETSEK, D. M.; ATKINS, R. C., y POULSON, C. A.: «Role of the Kidney in the metabolism of luteinizing hormone». *J. Endocrinol.*, 58: 425-429, 1973.
19. LIM, V. S.; KATHPALIA, S. C., y FROHMAN, L. A.: «Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after renal transplantation». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 101-107, 1979.
20. COWDEN, E. A.; RATCLIFFE, W. A.; RATCLIFFE, J. G.; DOBBIE, J. W., y KENNEDY, A. C.: «Hyperprolactinemia in renal disease». *Clin. Endocrinol.*, 9: 241-245, 1978.
21. STROBER, W., y WALDMANN, T. A.: «The role of the Kidney in the metabolism of plasma proteins». *Nephron*, 13: 35-42, 1974.
22. BOHNET, H. G.; DAHLEN, J. G.; WUTTKE, W., y SCHENIDER, H. P. G.: «Hyperprolactinemic anovulatory syndrome». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42: 132-136, 1976.