

Relación entre hiperprolactinemia, hiperparatiroidismo y trastornos de la esfera sexual en los pacientes en hemodiálisis periódica.

TC: Hiperprolactinemia e hiperparatiroidismo en hemodiálisis

R. PEREZ GARCIA, F. ANAYA, F. VASCONEZ, E. OLIVAS, A. CABALLERO * y F. VALDERRABANO.

Servicio de Nefrología. * Sección de Radioinmunoanálisis. Hospital Provincial. Madrid.

RESUMEN

En 150 pacientes en hemodiálisis periódica se ha encontrado una alta incidencia de hiperprolactinemia (87 %). El grado de hiperprolactinemia era menor en los varones que en las hembras y en los pacientes de mayor edad que en los más jóvenes. La prolactinemia aumenta durante los tres primeros años de permanencia en diálisis. No se ha encontrado una correlación entre los niveles séricos de prolactina y parathormona, pero cuando los pacientes se distribuían en tres grupos, según el nivel de parathormona, la prolactina estaba significativamente más elevada en los que la parathormona era más alta. Una relación directa similar se ha encontrado entre la hiperprolactinemia y el grado de hiperparatiroidismo clínico. Los valores medios de prolactinemia eran más altos en los pacientes que presentaban galactorrea (17 %), ginecomastia (20 %) y amenorrea que en los que no las presentaban, aunque existía una gran imbricación de niveles entre unos y otros pacientes.

La disfunción sexual urémica probablemente tiene un origen multifactorial, y la prolactina parece ser uno de los factores implicados. La parathormona podría estar involucrada a través de un efecto sobre la prolactina.

Palabras clave: Hiperprolactinemia. Hiperparatiroidismo secundario. Disfunción sexual urémica. Hemodiálisis periódica.

RELATION BETWEEN PROLACTIN, PTH AND SEXUAL DYSFUNCTION IN REGULAR DIALYZED PATIENTS

SUMMARY

Exogenous and endogenous PTH can stimulate PRL release in normal man. PTH would be involved in the etiology of sexual dysfunction in uremia. Hyperprolactinemia seems to play a role in sexual dysfunction in RDP. In an attempt to study if there is any relation between these parameters, sexual performance was assessed in 150 RDP, with an interview protocol. They were examined for gynecomastia, breast tenderness, and spontaneous and elicited galactorrhea. PTH, PRL, Ca ++, Ca t., P and alkaline phosphatase were analyzed. The patients ranged in age from 17 to 70 years (mean 45 y.). In 42 patients the study was longitudinal during a year.

Hyperprolactinemia incidence was 87 % in this serie. PRL mean values in women are higher than in men, like in healthy adults. A gradual decline was noted with age (Table I). PRL plasma levels increased with time on Dialysis, till the 3th, year (Figure 1).

A PTH-PRL significant correlation was not found but when the patients were distributed according to PTH level, PRL was significant higher in the groups with PTH more elevated (Fig. 2). A similar direct relation was found between hyperprolactinemia and the degree of clinical hyperparathyroidism (Fig. 3), but not with serum Ca levels.

Mean PRL levels were higher in the patients with galactorrhea (17 %), gynecomastia (20 %), and amenorrhea than in the patients free of these signs, although

Recibido: 25 de marzo de 1983.
En forma definitiva: 10 de junio de 1983.
Aceptado: 22 de junio de 1983.
Correspondencia: Dr. R. Pérez-García.
Nefrología I. M. Q.
Hospital Provincial.
Dr. Esquerdo, 46.
Madrid-30.

there was a great individual overlap. No clear relation was observed with impotence.

Uremic sexual dysfunction, probably, has a multifactorial origin, and PRL seems one of the implicated factors. PTH may be involved, through an effect on PRL.

Key words: Hyperprolactinemia. Hyperparathyroidism. Uremic sexual dysfunction. Chronic hemodialysis.

INTRODUCCION

Existe una alta incidencia de hiperprolactinemia entre los pacientes que están en hemodiálisis periódica (HDP) ¹⁻³. Los mecanismos causantes de esta hiperprolactinemia son multifactoriales y no del todo bien conocidos. Por un lado, se ha demostrado que la prolactina está elevada en el suero de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), debido a una disminución de su catabolismo renal ⁴. Sin embargo, no todos los pacientes con IRC presentan hiperprolactinemia. Hay varias publicaciones en las que se demuestra que los mecanismos hipotálamo-hipofisarios encargados de la regulación de la secreción de la prolactina (PRL) están alterados; tanto las pruebas de estimulación con TRH y clorpromazina, como las de supresión con dopamina y L-dopa confirman la alteración de la regulación central de la prolactina ^{1,2,5}. Esta disregulación podría implicar un aumento de secreción de prolactina.

Se sabe que el zinc inhibe la liberación de prolactina y que los niveles de zinc pueden estar bajos en los pacientes en HDP ⁶. En 1978 ISAAC y cols. ⁷ publican que tanto la infusión de extracto paratiroideo o su fracción peptídica 1-34, como la estimulación endógena de PTH, mediante infusión de EDTA, eran capaces de estimular la secreción de prolactina, posiblemente actuando a un nivel competitivo con la dopamina.

MASSRY y cols. ⁸ en 1978 demuestran que la supresión médica o quirúrgica de la actividad paratiroidea en pacientes en HDP que presentaban hiperparatiroidismo secundario evidente, daba como resultado la normalización de los niveles séricos de las hormonas sexuales, mejorando la potencia sexual. BLUMBERG y cols. ⁹ en 1980 demuestran que tras el tratamiento en 1,25 OH-D₃ aparece un descenso discreto, pero significativo, de la prolactina plasmática y ascenso de la testosterona, también significativo. En una comunicación en 1981 ¹⁰ analizamos las alteraciones que produce la hiperprolactinemia sobre el eje hipotálamo-hipofisario en mujeres menopáusicas urémicas. Basándose en estas premisas se podría idear la hipótesis de que uno de los factores que contribuirían a la hiperprolactinemia en HD sería el hiperparatiroidismo secundario de estos pacientes, y que la hiperprolactinemia podría ser el eslabón de la posible relación hiperparatiroidismo urémico-trastornos de la esfera sexual.

El motivo de este trabajo es comunicar los resultados

que relacionan la hormona paratiroidea con la prolactina plasmática y la implicación clínica de las mismas sobre la esfera sexual en 150 pacientes en HDP,

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Se estudian 150 pacientes en programa de HDP, 89 hombres y 61 mujeres, con edades comprendidas entre 17-70 años. La edad media de los pacientes es de 45 años y 9 meses.

La etiología de la IRC fue: glomerulonefritis en 49 enfermos, nefropatía intersticial en 42 enfermos, nefroangioesclerosis en 23, enfermedad poliquística del adulto en 15, glomeruloesclerosis diabética en 5, hipoplasia renal en 4, necrosis cortical en 1, y no se filió la etiología en 11 pacientes. El aclaramiento residual, realizado durante 48 horas entre diálisis, fue en 133 pacientes inferior a 4 ml/min., presentando sólo 17 pacientes aclaramientos entre 4 y 7 ml/min. Dieciocho pacientes eran antígeno (Ag HBs) positivo, pero ninguno padecía hepatopatía severa en el momento del estudio.

Tiempo en HD

Los 150 pacientes llevaban en programa de HD entre 3 meses y 12 años, como media 3 años y 3 meses.

Pauta de hemodiálisis

Todos los pacientes estaban en pauta de diálisis de 3 sesiones semanales, de 4-5 horas por sesión, con dializadores de Cuprophan de 1 a 1,3 m² de superficie, en su mayoría con baño de acetato, salvo 23 que utilizaban bicarbonato. Seis de los pacientes estaban en hemofiltración y 12 con membrana de poliacrilonitrilo (PAN), en sistema Monitral.

Metodología

Todos los pacientes fueron informados sobre la finalidad del estudio y después de obtener su consentimiento voluntario, se realizó una encuesta dirigida, según la edad y sexo de los pacientes. Se valoró como «apetencia sexual», en aquellos pacientes con relaciones sexuales regulares, la frecuencia de erecciones, eyaculaciones, masturbación, relaciones sexuales y orgasmos y la libido. Se valoró en tres grados, según que fuesen semejantes a las de antes de la insuficiencia renal, disminuidas o prácticamente nulas.

Se los clasificó en cinco grupos: de acuerdo con las variaciones normales de la prolactinemia en relación con el sexo y la edad o la toma de drogas que potencialmente inducen hiperprolactinemia.

A. Varones mayores de 40 años (media 55 años y un mes).

B. Varones menores de 40 años (media 31 años y 5 meses). Se indagó sobre: la apetencia sexual, impotencia coeundi, la existencia de ginecomastia, galactorrea espontánea y/o provocada.

C. Mujeres mayores de 49 años (media de 56 años y 8 me-

ses), menopáusicas en su totalidad, a las cuales se le preguntó la fecha aproximada de su última menstruación, sintomatología climatérica y la presencia de galactorrea.

D. Mujeres menores de 49 años (media 36 años y 6 meses), a las que se les interrogó sobre su actividad y apetencia sexual, ciclo menstrual y la presencia de galactorrea espontánea y/o provocada.

E. Los pacientes que por una u otra causa estaban en tratamiento médico con drogas bloqueantes dopaminérgicas u otras sustancias que potencialmente influyeran sobre la prolactina fueron clasificados en este quinto grupo.

Todos los pacientes fueron explorados por un médico. Se consideró ginecomastia cuando la placa subareolar era de igual o mayor tamaño que la areola.

Se determinaron niveles de prolactina, hormona paratiroidea carboxiterminal (PTH), Ca total, Ca⁺⁺, P, fosfatasa alcalina (FA).

Todas las determinaciones se realizaron prehemodiálisis, a las 8,30 de la mañana.

Este estudio analítico se realizó en tres ocasiones a lo largo de un año en 35 pacientes.

Tanto la PTH como la PRL plasmática fueron determinadas mediante radioinmunoensayo. Para la PTH se utilizó antisuero marcado con I-125 contra la fracción C terminal de la molécula de hormona paratiroidea bovina; para la determinación de PRL se usó un RIA de doble anticuerpo (Prolactin RIA diagnostic Kit-Abbott). Los coeficientes de variación intraanálisis e interanálisis fueron del 4 y 5 % y del 5 y 7 %, respectivamente, en los rangos analizados.

El calcio total fue medido por espectrometría de absorción atómica. El Ca⁺⁺ con electrodo selectivo (Orion SS-20), en muestras obtenidas en sangre total extraídas con un mínimo de estasis y en anaerobiosis.

Valores normales: Ca total: 9,5 a 10,5 mg/dl.; Ca⁺⁺: 1,97 a 2,27 mEq/l.; P: 3,5 a 4,5 mg/dl.; FA: 2,5 a 4,5 UB; PTH-ct: 1,8 a 4 mU/ml.; iPRL: en mujeres < 18 ng/ml., en hombres < 12 ng/ml.

Estadística

Todos los valores son expresados como la media \pm el error standard de la media ESM y se ha buscado la significación > 95 % de las diferencias entre los grupos mediante la t de Student o χ^2 .

RESULTADOS

Distribución

Entre los pacientes en HDP se ha encontrado una elevada incidencia de hiperprolactinemia, 131 hiperprolactinémicos de 150 pacientes (87 %).

Las cifras medias de PRL son más elevadas en las mujeres que en los hombres ($p < 0,05$). Los pacientes más jóvenes tienen niveles más elevados de PRL que los mayores, cuando se comparan los grupos A con B y C con D ($p < 0,005$ para los hombres y 0,05 para las mujeres).

Existe mayor proporción de normoprolactinémicos en los hombres (comparando los grupos A con C y B con D) que en las mujeres, pero la diferencia no es significativa.

Los pacientes incluidos en el grupo D que tomaban drogas antagonistas dopaminérgicas presentan cifras muy elevadas de prolactina independientemente de la edad y sexo (tabla I).

En los pacientes a los que se realizaron determinaciones seriadas a lo largo de un año, los niveles de prolactina no variaron significativamente, a menos que se administraran en este tiempo drogas bloqueantes dopaminérgicas. Las drogas que hemos encontrado que elevan la prolactina de una forma significativa son: alfametildopa, metoclopramida, neurolépticos, cimetidina y anovulatorios (hormonas estrogénicas y androgénicas).

Cuando se intentó correlacionar los niveles de PRL, en los cuatro grupos de pacientes que no tomaban drogas antagonistas dopaminérgicos, con distintos factores clínicos y bioquímicos se encontró la citada relación respecto a la edad y sexo (tabla I).

Respecto a la etiología de la IRC se encontró que únicamente los pacientes con enfermedad poliquística del adulto presentaban una PRL significativamente inferior que el resto de los pacientes $p < 0,02$ sin que su aclaramiento residual fuera significativamente mayor.

Cuando se examinó el aclaramiento residual en todos los pacientes, el nivel de PRL de los 17 pacientes con Ccr entre 4-7 ml/min. comparando con el resto (Ccr < 4), aunque era discretamente inferior en los primeros, no fue significativamente diferente.

No se encontró relación entre el nivel de PRL y el tipo de HD (convencional, hemofiltración, circuito cerrado tipo Monitral), membrana utilizada (cuprophan, acetato de celulosa, PAN), ni con el tipo de baño (acetato, bicarbonato).

Se encontró que la tendencia de la prolactinemia, dentro de cada uno de los grupos, era a incrementarse con el tiempo de evolución en HD; cuando se compararon los pacientes del grupo A, que llevaban menos de 1 año, respecto a la de los que llevaban de 1 a 3 años, se encontró que la prolactinemia era significativamente más alta en estos últimos, para luego mantenerse o descender ligeramente en los que llevaban más de 3 años (tabla II).

Si se analiza, en todos los varones juntos (A + B), la evolución de la prolactina por años de permanencia en hemodiálisis, la PRL asciende paulatinamente, comenzando a ser diferente significativamente a partir del tercer año (Fig. 1), manteniéndose posteriormente.

PRL y PTH

No se ha encontrado una correlación lineal significativa entre los niveles plasmáticos de PRL y PTH, pero agrupando los pacientes según que el nivel sérico fuese mayor de 20 mU/ml., entre 20 y 12 o menor de 12, se encontró que los pacientes con PTH más elevada presentan una PRL significativamente más alta ($p < 0,01$) que el grupo intermedio y que el grupo con PTH inferior ($p < 0,02$) (Fig. 2).

Cuando se compararon aquellos pacientes con hiperparatiroidismo importante (PTH mayor de 20 mU/ml., fosfatasa alcalina elevada, signos radiológicos de hiperparatiroidismo, presentando la mayoría de ellos hipercalce-

TABLA I

PROLACTINEMIA SEGUN EDAD Y SEXO EN PACIENTES EN HEMODIALISIS PERIODICAS

	Número de pacientes	Prolactinemia		Pacientes con niveles normales
		Media	ESM ng/ml.	
A) Varones mayores de 40 años	55	23,51	2,22	12
B) Varones menores de 40 años	30	37,98	5,14	3
		p < 0,005 respecto A		
C) Hembras mayores de 49 años	21	29,73	2,74	3
D) Hembras menores de 49 años.	29	51,80	8,15	1
		p < 0,05 respecto C		
E) Pacientes que tomaban sustancias que potencialmente aumentan los niveles de prolactina	15	133,18	21,59	0
A + B respecto C + D		p < 0,05.		

TABLA II

NIVELES DE PROLACTINA Y PARATHORMONA SEGUN EL TIEMPO DE PERMANENCIA EN HEMODIALISIS

55 pacientes varones, mayores de 40 años en hemodiálisis periódicas			
Número de pacientes	12	23	20
Prolactinemia ng/ml.			
Media ± ESM	13,35-1,37	28,99-4,26 ¹	22,71-2,63 ¹
PTH mU/ml.			
Media ± ESM	12,5 -1,11	14,13-0,68	16,46-1,59 ²
Tiempo de permanencia en hemodiálisis	Menos de 1 año	De 1 a 3 años	Mayor de 3 años

¹ p > 0,02 respecto «menos de 1 año».
² p > 0,05 respecto «menos de 1 año».

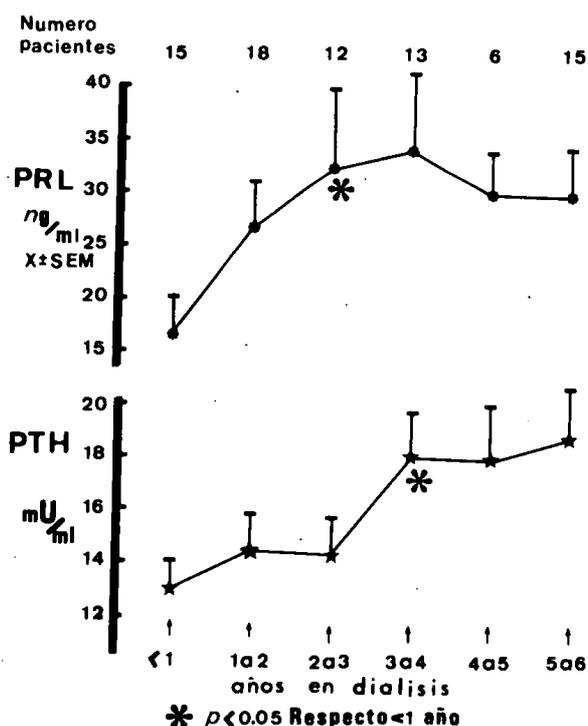


Fig. 1.—Niveles de PRL y PTH en los varones agrupados según el tiempo en diálisis.

mia) con pacientes con PTH menor de 12 mU/ml. y fosfatasa alcalina normal, con mínimos signos radiológicos de fibrosis quística, se halló un nivel significativamente más elevado de prolactina en el primer grupo p < 0,02 (Fig. 3). No existiendo diferencias significativas en el aclaramiento residual entre estos dos grupos.

Tratando de ver si la relación del hiperparatiroidismo y la prolactina plasmática estaba mediada por algún hecho clínico o bioquímico se encontró que no existían diferencias significativas de la PTH en relación con la edad y el sexo en estos pacientes. La PTH, como la PRL, aumenta con el tiempo de mantenimiento en hemodiálisis, siendo significativa la diferencia entre los niveles de PTH del grupo de menos de 1 año y el de 3 a 4 años (Fig. 1). Disminuciones o mantenimiento del nivel de PTH en el tiempo sólo lo hemos visto en pacientes en tratamiento con 1-alfa OH-D₃ o en los primeros meses al iniciar el programa de HDP. En 4 pacientes tratados con 1-alfa OH-D₃, en los que se realizaron prolactinemias seriadas,

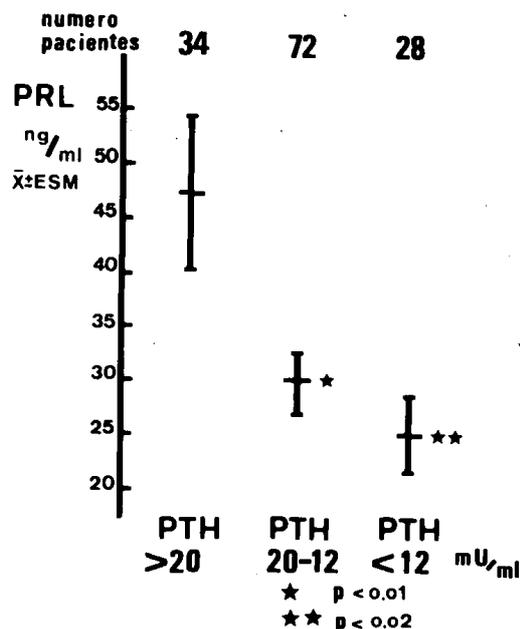


Fig. 2.—Relación entre los niveles plasmáticos de PRL y PTH en los pacientes en diálisis.

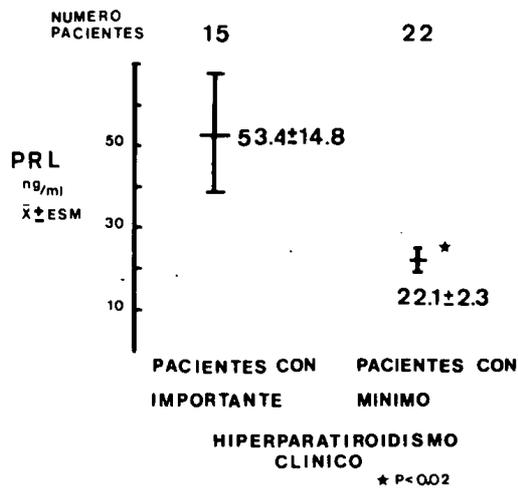


Fig. 3.—Relación grado hiperparatiroidismo clínico con prolactinemia.

junto al descenso de la PTH y fosfatasa alcalina, la prolactinemia disminuyó en los 4, discretamente en 2 (Fig. 4). No siendo significativa esta disminución dado su escaso número.

No existía correlación del Ca total ni del Ca++ con los niveles de prolactina, ni siquiera había diferencias significativas en los niveles de prolactina entre los hiper e hipocalcémicos.

En 5 pacientes en los que se había realizado una paratiroidectomía, en los que los niveles de PTH habían disminuido, en 4 de ellos por debajo del nivel normal, los niveles de prolactina no eran diferentes de los de los pacientes no paratiroidectomizados (grupos no comparables).

PRL y trastornos de la esfera sexual

Como se ha mencionado, se intentó buscar si existía relación entre ciertos aspectos sexuales clínicos y los niveles séricos de prolactina.

La incidencia de galactorrea fue del 17 %, en un 6 % espontánea y en un 11 % provocada. Los varones la presentaron en un 13 % y las hembras en un 23 %. La proporción de galactorrea entre los que tenían hiperprolactinemia por drogas fue más alta, del 33 %. Todos los pacientes con galactorrea tenían hiperprolactinemia y como grupo los niveles de prolactina de estos pacientes eran significativamente más elevados que en los pacientes que no la presentaban, entre los hombres $p < 0,05$ y en las mujeres $p < 0,025$ (tabla III).

Un 20 % de los pacientes masculinos presentaban ginecomastia; dentro del grupo A los pacientes con ginecomastia tenían un nivel de prolactina significativamente más alto que el resto $p < 0,02$, no siendo significativa la diferencia en el grupo B. Es de resaltar tanto para la galactorrea como para la ginecomastia que hay pacientes que la presentan con niveles de prolactina iguales o más bajos que otros que no la presentan (tabla III).

Si las pacientes del grupo D, premenopáusicas, se dividían en aquellas que presentaban amenorrea secunda-

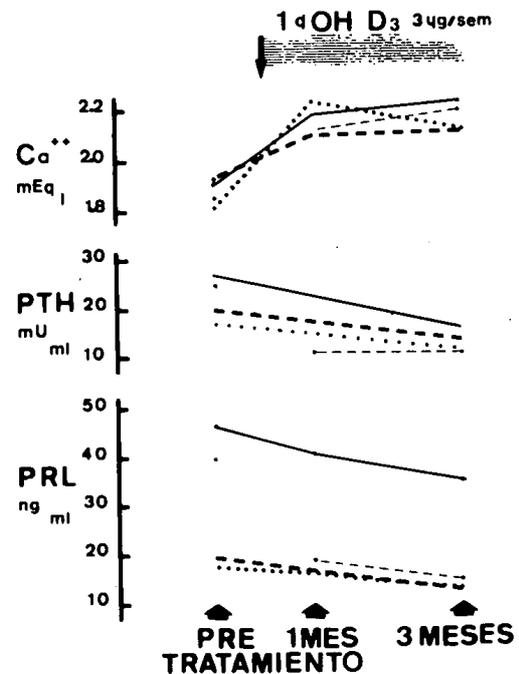


Fig. 4.—Variaciones de la PTH y PRL con el tratamiento con:

TABLA III

PROLACTINA Y TRASTORNOS DE LA ESFERA SEXUAL

Galactorrea Grupos	N.º	\bar{X}	ESM
A y B	9	53,2	16,3 *
C y D	12	75,8	20,5 **
E	5	165,7	50,2
Ginecomastia			
A	7	42,4	12,0 **
B	7	50,9	15,3
E	4	164,2	30,1
Ciclos menstruales			
Normales	8	32,4	4,8 ***
Amenorrea	6	68,4	9,4

* $P < 0,05$.
 ** $p < 0,025$, respecto al resto de su grupo.
 *** $p < 0,01$, respecto al grupo «amenorrea».

ria, las que presentaban trastornos del ciclo y en aquellas que tenían ciclos normales, resultaba que los niveles de prolactina eran significativamente más elevados $p < 0,01$ entre las que tenían amenorrea respecto a las que tenían ciclos normales (tabla III).

Asimismo se valoró la apetencia sexual, subjetivamente por el paciente, en los grupos B y D, considerándola normal, disminuida o nula, y aunque los valores de prolactina eran más elevados entre los pacientes con apetencia sexual nula, dado el pequeño número de pacientes incluidos, no adquirió significación estadística.

DISCUSION

La existencia de hiperprolactinemia se puede deber a una disminución en su metabolización, o a un exceso de

producción, o ambos procesos al mismo tiempo. BANSAL y cols.¹¹ realizaron un estudio en pacientes hiperprolactinémicos de diversas causas, con función renal normal, midiendo el aclaramiento metabólico de la prolactina durante infusiones prolongadas de dopamina, apreciando una curva multiexponencial, cuyo tiempo medio de desaparición era comparable entre los controles normales y los hiperprolactinémicos. En este estudio se encontraba una resistencia a la supresión dopaminérgica de la PRL en estos pacientes, concluyendo que la hiperprolactinemia se debía a esta última causa y no a la disminución de su aclaramiento. En otro estudio³ realizado para determinar el aclaramiento metabólico y el grado de producción de PRL en sujetos normales y en pacientes con insuficiencia renal, usando PRL marcada con I-131, encuentran hiperprolactinemia en el 70 % de los pacientes y concluyen que la hiperprolactinemia no se debería a la retención de fragmentos inmunorreactivos o productos de la degradación de la PRL endógena, y que la causa de la hiperprolactinemia constatada sería un aumento de su secreción, aunque en parte se debería a una disminución de su aclaramiento; objetivando asimismo en estos pacientes con insuficiencia renal una resistencia a la supresión de la PRL mediante la infusión de dopamina³.

El riñón juega un importante papel en el metabolismo de diversas hormonas polipeptídicas y en concreto de la PRL. Experimentalmente en ratas sometidas a diversos modelos de uremia, los animales binefrectomizados tienen niveles más elevados de prolactina que aquellos que mantienen alguna función tubular^{12,13}. En los pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis esta vía de metabolización está prácticamente abolida, lo cual sugiere una disminución de su capacidad de metabolización; aunque ésta sería una causa secundaria de la hiperprolactinemia, como se deduce de la existencia de pacientes normoprolactinémicos en este estudio, con una función residual semejante a los que presentan hiperprolactinemia.

Los mecanismos que controlan la formación y secreción de PRL serían, por un lado, los inhibitorios, denominados PIF. Dentro del PIF se agrupan una serie de factores entre los cuales destaca por su importancia la dopamina^{14,15} (80 % de esta función), siendo otros factores péptidos no identificados y dudosamente la histamina.

Por otro lado, los factores estimulantes de la secreción de PRL, englobados dentro del concepto de PRF, serían: la TRH, pequeños péptidos, estrógenos, acetilcolina y serotonina.

Se desconoce el papel de todos estos últimos factores, tanto cuantitativamente como cualitativamente, en la situación fisiológica normal, así como sus posibles efectos aditivos.

En la hiperprolactinemia de la insuficiencia renal se ha probado que existe una disfunción de estos factores que hemos mencionado², además podrían estar implicados

otros factores propios de la insuficiencia renal como podría ser la PTH⁷ o el zinc⁶.

En un intento de valorar el posible papel de la PTH u otros factores relacionados con la HD sobre la hiperprolactinemia se realizó el presente estudio.

Una de las premisas para realizar un estudio en una población de pacientes, en este caso con insuficiencia renal, es tener en cuenta las variaciones normales que existen según la edad y sexo.

Así, como media, el nivel de PRL es de 3-5 ng/ml. menor en los varones que en las hembras^{14,15}. En los niños antes de la pubertad los valores de PRL son iguales a los de los adultos.

En los pacientes de este estudio con insuficiencia renal se ha encontrado también unos niveles de PRL medios más elevados en las mujeres que en los hombres, estando posiblemente en relación con los niveles de estrógenos a través de un efecto estimulante directo de la PRL o sensibilizando a la acción de otro estimulante (TRH)^{14,15}. Aunque no se ha encontrado correlación entre concentraciones de estrógenos y prolactina¹⁶.

Se ha encontrado en las mujeres menopáusicas en HD cifras medias séricas de PRL menores que en las mujeres premenopáusicas. Respecto a esto, en mujeres no urémicas existen resultados discordantes, pues aunque se dan valores semejantes en mujeres postpuberales y en postmenopáusicas¹⁴ en otros trabajos se menciona como más bajos en la menopausia^{15,17}. Con estos datos es difícil precisar si la disminución de la PRL en el climaterio es un hecho que se debería a la uremia o no. En los varones mayores de 40 años, asimismo, se han encontrado valores elevados, pero significativamente menores que en los jóvenes, sin poder precisar si es un hecho habitual o un hecho específico de la insuficiencia renal. Los distintos tipos de HD no influyen de manera importante en los niveles de PRL y únicamente el uso de antagonistas dopaminérgicos implica cambios bruscos en sus niveles.

Se ha descrito que la PTH puede estimular la secreción de PRL en el hombre normal⁷; la infusión de PTH exógena o el estímulo de la PTH endógena mediante infusiones de EDTA pueden lograr un aumento de la PRL, habiéndose sugerido que la dopamina y la PTH interactuarían competitivamente en un sitio común⁷. En pacientes con hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo la respuesta de la PRL a la infusión de PTH estaría disminuida¹⁸. Clínicamente se ha objetivado en pacientes con hiperparatiroidismo primario la existencia de niveles elevados de PRL que se corregían tras la paratiroidectomía¹⁹. Además pacientes con hiperprolactinemia por prolactinoma presentaban PTH sérica elevada, que se corregía al tiempo que la PRL con tratamiento con bromocriptina¹⁹.

A nivel renal la PRL actuaría regulando la producción de 1,25 (OH)₂ D₃, existiendo a la vez receptores a nivel pituitario de 1,25 (OH)₂ D₃²⁰. Ante un estímulo hipocalcémico aumentaría la PTH, la cual entre sus múltiples acciones estimularía la PRL. La prolactina por su parte

mediaría el incremento de la hormona D que es fundamental para que la PTH pueda aumentar la absorción intestinal de Ca; estas interacciones explicarían la disminución de la PRL con la administración de 1-alfa OH-D₃.

Buscando a nivel clínico en el hiperparatiroidismo secundario la posible existencia de estas relaciones, se ha encontrado que los pacientes con PTH elevada o aquellos con hiperparatiroidismo más severo clínico y bioquímico presentaban valores significativamente más altos de PRL. Esta relación, por los datos mencionados, no sería la de dos fenómenos paralelos en la uremia, sino que sería causa-efecto.

No es de extrañar no haber encontrado una correlación lineal, ya que la interrelación PTH-PRL debe ser un factor en medio de un sistema multifactorial de control. No se ha encontrado que esta relación estuviese mediada por los niveles de Ca y sí se ha objetivado que en cuatro pacientes en los que se les dio 1-alfa OH-D₃ como tratamiento para frenar el hiperparatiroidismo y en los que se realizó controles de PRL, ésta disminuyó en los cuatro, aunque no significativamente. Hechos similares se han descrito en otro trabajo⁹. Es de resaltar la evolución de la PRL con el tiempo en HD, semejante a la PTH. En los pacientes con insuficiencia renal secundaria a enfermedad poliquística del adulto se han hallado cifras de PRL y PTH significativamente más bajas que en el resto de pacientes insuficientes renales crónicos estudiados. Es posible que en estos pacientes se conserven mejor las funciones endocrinas renales, resultando evidente en cuanto a la producción de eritropoyetina y presumiblemente por los datos que tenemos en cuanto a mayor producción de hormona D, pudiendo también estar en relación con un mayor catabolismo de la PRL en estos riñones.

El no haber encontrado niveles normales de PRL en los paratiroidectomizados se podría deber a lo que se ha explicado sobre la etiología multifactorial de la hiperprolactinemia y al no tener un grupo control adecuado para estos cinco pacientes.

Hace ya años se apuntó a la PTH incrementada en la IRC como toxina urémica²¹. Son conocidas las implicaciones del hiperparatiroidismo en cuanto a su asociación con: mayor grado de anemia, neuropatía, intolerancia a la HD^{18,19}, destacando su relación con trastornos de la esfera sexual. MASSRY⁸ en 1978 publica un trabajo titulado «Impotencia en pacientes con uremia. El posible papel de la PTH». Encuentra que los pacientes con mayor grado de hiperparatiroidismo presenta con mayor frecuencia impotencia y niveles de testosterona muy bajos con valores normales de LH, sugiriendo un trastorno de su regulación, mejorando estas alteraciones tras la paratiroidectomía. BLUMBERG y cols.⁹ demuestran que tras la administración exógena de 1,25 (OH)₂ D₃ a pacientes con insuficiencia renal crónica, como tratamiento de su osteodistrofia, descienden los niveles de PTH, apareciendo, en los varones, al mismo tiempo un descenso discreto, pero significativo, de la PRL, objetivándose un

ascenso de la testosterona, sin cambios llamativos en la clínica de la esfera sexual. El mecanismo de la alteración de la esfera sexual y de la función reproductiva en la uremia parece ser complejo y multifactorial. La hiperprolactinemia puede jugar un importante papel en la aparición de diversos trastornos de la esfera sexual en estos pacientes^{1,15,22}. En la hiperprolactinemia se ha comprobado que aumenta el «turn over» hipotalámico de la dopamina. El exceso de dopamina a nivel hipotalámico disminuiría la producción de LRH, disminuyendo los niveles de FSH y LH. La maduración folicular disminuye o se suprime conduciendo a una función inadecuada del cuerpo lúteo. Al persistir la hiperprolactinemia el pico-ovulatorio del estradiol se perdería, alargándose la duración del ciclo, dando lugar a oligomenorrea o amenorrea según la intensidad del proceso¹⁴.

Se ha encontrado en este y otros trabajos^{15,22} la asociación que existe en el paciente urémico, de ambos sexos, entre la hiperprolactinemia y algunos de los trastornos de la esfera sexual, no como único factor pero sí como uno de los más importantes. Esto junto a la relación encontrada PTH-PRL nos llevaría a lanzar la hipótesis de que la relación hiperparatiroidismo-disfunción de la esfera sexual y reproductiva, en la uremia, podría estar mediada a través de la hiperprolactinemia.

Agradecimientos:

A los ATL de la sección de RIA y por la realización mecanográfica del manuscrito a Alicia Urchulategui y M.^a del Carmen Losada:

BIBLIOGRAFIA

1. PECES, R.; HORCAJADA, C.; LOPEZ-NOVOA, J. M.; FRUTOS, M. A.; CASADO, S., y HERNANDO, L.: «Hyperprolactinemia in chronic renal failure: Impaired responsiveness to stimulation and suppression. Normalization after transplantation». *Nephron.*, 28: 11-16, 1981.
2. RAMIREZ, G.; O'NEILL, W. M. JR.; BLOOMER, H. A., y JUBIZ, W.: «Abnormalities in the regulation of Prolactin in patients with chronic renal failure». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45: 658-661, 1977.
3. SIEVERTSEN, G. D.; LIM, V. S.; NAKAWATASE, CH., y FROHMAN, L. A.: «Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 846-852, 1980.
4. COWDEN, E. A.; RATCLIFFE, W. A.; RATCLIFFE, J. G.; DOBBIE, J. W.; KENNEDY, A. C.: «Hyperprolactinemia in renal disease». *Clin. Endocrinol.*, 9: 241-248, 1978.
5. LEROITH, D.; DANOVITZ, G.; TRESTAN, S., y SPITZ, I. M.: «Dissociation of prolactin response to thyrotropin releasing hormone and metoclopramide in chronic renal failure». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49: 815-817, 1979.
6. ANTONIOU, L. D.; SUDHAKAR, T.; SHALHOUB, R. J., y SMITH, J. C. Jr.: «Reversal uremic impotence by zinc». *Lancet*, 2: 895-898, 1977.
7. ISAAC, R.; MERCERON, R. E.; CAILLENS, G.; RAYMOND, J. P., y ARDAILLOU, R.: «Effect of parathyroid hormone on plasma prolactin in man». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47: 18-23, 1978.
8. MASSRY, S. G.; PROCCI, W. R., y KLETZKY, O. A.: «Impotence in patients with uremia. A possible role for parathyroid hormone». *Dialysis Transplant*, 7: 916-922, 1978.
9. BLUMBERG, A.; WILDBOLZ, A.; DESCOEUDRES, U.; HENNES, U.; DAMBACHER, M. A.; FISCHER, J. A., y WEIDMAN, P.: «Influence of 1,25 dihydroxycholecalciferol on sexual dysfunction and related endocrine parameters in patients on maintenance hemodialysis». *Clin. Nephrol.*, 13: 208-214, 1980.
10. VASCONEZ, F.; JOFRE, R.; PEREZ-GARCIA, R.; OLIVAS, E.; CABBALLERO, A.; RESANO, M., y VALDERRABANO, F.: «Relation between the hypothalamic pituitary gonadal axis and hyperprolactinemia in menopausal women with uremia». *Abstr. 8 th. Congr. Nephrol. UR-42, Athens*, p. 365, 1981.
11. BANSAL, S.; LEE, L. A., y WOOLF, P. D.: «Abnormal prolactin responsiveness to dopaminergic suppression in hyperprolactinemic patients». *Am. J. Med.*, 71: 961-966, 1981.

R. PEREZ GARCIA, F. ANAYA

12. PECES, R., y FRUTOS, M.: «Prolactina y riñón». *Rev. Clin. Esp.*, 155: 395-402, 1979.
13. MARTIN-OAR, J. E.; PECES, R.; RAMOS, B.; LOPEZ-NOVOA, J. M., y HERNANDO, L.: «Pathogenesis of hyperprolactinemia in uremic rats». *Endocrinology*, 108: 2283-2286, 1981.
14. TOLIS, G.: «Prolactin: Physiology and pathology». In: D. T. Krieger, and J. C. Hugues, eds. *Neuroendocrinology, the interrelationships of the bodys two mayor integrative systems*. Sunderland. Massachusetts: Sinauer Associates Ink., 321-328, 1980.
15. FRANTZ, A. G.: «Prolactin». In: L. J. de Groot, eds. *Endocrinology*, vol. 1, New York: Grune & Stratton, 153-168, 1979.
16. BUCKMAN, M. T.; PEAKE, G. T., y SRIVASTAVA, L. S.: «Periovulatory enhancement of sponteneus prolactin secretion in normal women». *Metabolism.*, 29: 753-757, 1980.
17. DEL POZO, E.: «Las galactorreas (I)». *Tribuna Médica*, 851: 7-8, 1980.
18. BRICKMAN, A. S.; CARLSON, H. E., y DEFTOS, L. J.: «Prolactin and calcitonin responses to parathyroid hormone infusion in hypoparathyroid, pseudohypoparathyroid, and normal subjects». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53: 661-664, 1981.
19. RAYMOND, J. P.; ISAAC, R.; MERCERON, R. E., y WAHBE, F.: «Comparison between the plasma concentrations of prolactin and parathyroid hormone in normal subjects and in patients with hyperparathyroidism of hyperprolactinemia». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55: 1222-1225, 1982.
20. STUMPF, W. E.; SAR, M.; REID, F. A.; TANAKA, Y., y DE LUCA, H. F.: «Target cells for 1,25 Dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, Kidney, skin, pituitary and parathyroid». *Science*, 206: 1188-1190, 1979.
21. MASSRY, S. G., y GOLDSTEIN, D. A.: «The research for uremic toxin (s) «X» = PTH». *Clin. Nephrol.*, 11: 181-189, 1979.
22. KOKOT, F.; MLECZKO, Z., y PAZERA, A.: «Parathyroid hormone, prolactin, and function of the pituitary gonadal axis in male patients with acute renal failure». *Kidney Int.*, 21: 84-89, 1982.