

Tratamiento del síndrome de disfunción gonadal del urémico con aportes orales de sulfato de zinc

X. L. TEMES MONTES*, E. HERRERO***, M. A. PICAPORTE***, C. SANCHEZ-PEINADO***, P. GONZALEZ GANCEDO***, D. SANCHEZ-GUISANDE*, A. OTERO* y L. SANCHEZ SICILIA**.

RESUMEN

Hemos estudiado el eje hipotálamo-hipófisis-testículo y el contenido de zinc sérico en un grupo de 17 enfermos varones en insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis periódica de mantenimiento, objetivando una hipocincemia estadísticamente significativa y una elevación de los contenidos séricos de prolactina, hormona folículo-estimulante y hormona luteinizante que, asimismo, alcanzaron significación estadística, las determinaciones de testosterona y estradiol estuvieron dentro de los límites de la normalidad.

Catorce de estos pacientes fueron sometidos, durante un período de un mes, a tratamiento con aportes orales de 200 mg. de sulfato de zinc. Tras la prueba terapéutica se objetiva una normalización del contenido sérico de zinc, un descenso de los valores de prolactina en 12 de los 14 enfermos y de los de hormona luteinizante y de hormona folículo-estimulante en 8 de los 14 pacientes tratados. Los valores de testosterona permanecieron inalterados, mientras que los de estradiol descendieron de forma estadísticamente significativa.

Los datos obtenidos nos permiten pensar en la existencia de una alteración en los mecanismos de retro-control hipotálamo-gonadales y en el mecanismo de retro-alimentación entre gonadotropinas y estrógenos.

De igual forma pensamos que la tendencia a la normalización de las hormonas hipofisarias estudiadas después de los aportes de sulfato de zinc podría deberse al efecto que el ascenso del contenido sérico de zinc tiene sobre la síntesis y la actividad de las enzimas, así como por la interacción que el oligoelemento tiene con los grupos funcionales de las membranas celulares.

Palabras clave: Zinc. Hipotálamo. Hipófisis. Testículo. Hemodiálisis.

SUMMARY

In 17 male patients with chronic renal failure (CRF) on long term hemodialysis the serum level of zinc as well as plasma concentration of FSH, LH, Prolactin (PRL) Testosterone (T) and Estradiol (E2) were measured. Serum zinc concentrations were reduced ($p < 0.001$) when compared with controls. FSH, LH and PRL were significantly raised, whereas Testosterone and Estradiol were within the Normal range.

Fourteen of these patients were treated with 200 mg daily of zinc sulphate during one month. Mean serum zinc level increased up to normal, PRL decreased in 12 and FSH and LH in eight, thought not significantly. Testosterone did not change but E2 decreased significantly ($p < 0.001$).

High FSH and LH in the presence of normal T and E2 values suggest an abnormal feedback mechanism on the pituitary-testicular axis. Both high PRL and low zinc serum level may affect 5-alpha-reductase activity, responsible at the cell membrane level for the production of dehydrotestosterone (DHT) from testosterone. Oral zinc supplement restores normal serum zinc level, without changing total plasma testosterone, and induces a reduction in PRL, LH and FSH levels (not statistically significant). The simultaneous decrease of E2 plasma level requires further clarification.

* Servicio de Nefrología (Departamento de Medicina Interna). Residencia Sanitaria «Nuestra Señora del Cristal». Orense.

** Servicio de Nefrología.

*** Departamento de Laboratorio. Ciudad Sanitaria «La Paz». Universidad Autónoma. Madrid.

These findings support the well known disturbance of the hypothalamus Hypophysis-testicular axis in uremia, due to both a failure at the testes and in the testicular-pituitary feedback mechanism. The role of zinc on the activity of the cell membrane and in the enzymatic conversion of certain hormones, most likely testosterone-dehydrotestosterone, could explain some of the findings observed.

Key words: Zinc. Hypothalamus. Hypophysis. Testes. Hemodialysis.

INTRODUCCION

La utilización de forma sistemática de la hemodiálisis periódica de mantenimiento (HPM) como terapéutica en los pacientes en insuficiencia renal crónica (IRC) terminal y el consiguiente alargamiento de la vida de estos enfermos ha permitido reconocer y estudiar una serie de complicaciones de la forma crónica del fallo renal, entre las que se encuentra el denominado síndrome de disfunción gonadal. Dicho síndrome parece tener una etiología multifactorial, si bien debe reconocerse una base endocrinológica que justifique la sintomatología que caracteriza al síndrome. Así, en la mayoría de las series^{1,2} se describe un descenso de los niveles séricos de testosterona en por lo menos el 50 % de los enfermos estudiados, mientras que en otros trabajos^{3,4} los niveles de dicha hormona se encuentran dentro de los límites de la normalidad y ningún autor logra establecer una correlación entre los niveles séricos de la hormona y las manifestaciones clínicas del síndrome, lo que hace pensar a algunos investigadores^{5,6} que la alteración podría estar a nivel de la conversión de testosterona en dehidrotestosterona (DHT).

A nivel hipofisario los estudios más concluyentes son los realizados sobre la prolactina (PRL) y así la práctica totalidad de los investigadores^{3,4,7-10} reconocen la existencia de una hiperprolactinemia constante en los pacientes urémicos, cuyo significado patológico parece estar poco claro, ya que no se ha logrado establecer una correlación entre los niveles plasmáticos de PRL y la ginecomastia objetivada en pacientes de HPM^{4,9}. Se piensa que este aumento mantenido de PRL provocaría disfunción gonadal por alteración del equilibrio existente entre la PRL, la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), de tal forma que el aumento de la primera conduce a un descenso de los valores séricos de las segundas, produciendo de este modo la amenorrea secundaria en la mujer y la disminución de la libido y de la potencia sexual en el hombre¹¹.

Los trabajos sobre FSH y LH no son especialmente concluyentes; así los niveles de FSH están dentro de los límites de la normalidad para una serie de autores¹²⁻¹⁵, mientras que se encuentran elevados en parte de los enfermos incluidos en otras series^{1,3-5}. Los valores de LH fueron normales en la serie de BAILEY¹⁵, mientras que están elevados para el resto de los autores^{3-5,13} en parte de los enfermos estudiados.

A la vista de los dispares resultados que cada serie

aporta se hace muy difícil obtener conclusiones fiables sobre la situación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo

Es, por otra parte, un hecho comprobado que la hemodiálisis periódica no mejora la disfunción gonadal, sino que más bien ésta empeora con el paso del tiempo en hemodiálisis y que, sin embargo, en todos los casos estudiados hay una evidente mejoría postrasplante, tanto desde el punto de vista clínico como analítico^{5,7,16-18}, aunque las series siguen siendo muy cortas.

En los últimos tiempos, las investigaciones se han desviado desde el campo de la hormonogénesis al de los oligoelementos y el interés se centra primordialmente sobre el zinc, cuyo déficit en la uremia sería el responsable de una alteración en el paso de testosterona a su metabolito activo, la dehidrotestosterona (DHT)⁶, lo que desencadenaría toda la constelación de alteraciones hormonales y clínicas a las que previamente nos hemos referido.

Nuestro propósito fue estudiar la situación del eje hipotálamo-hipófisis-testículo en nuestros enfermos y objetivar sus modificaciones tratándolas con aportes orales de sulfato de zinc.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 32 enfermos, 15 mujeres y 17 varones, en edades comprendidas entre 20 y 48 años, con una edad media de 34,5 años, afectados de IRC terminal y sometidos a HPM, bajo las siguientes condiciones generales: aclaramiento de creatinina inferior a 5 ml/minuto; dieta normoproteica; no aportes de calcio, vitamina D ni de sus metabolitos activos; aportes orales de compuestos de hidróxido de aluminio, en dosis variables, dependientes de los niveles séricos de fósforo; nefropatía no exteriorizada por proteinuria importantes; se utilizaron dializadores planos de cuprofán, cuya superficie oscilaba entre 1 y 1,5 m². Este grupo se subdivide en dos. El primero de ellos comprendió a 15 mujeres a las que se determinó el contenido sérico de zinc. El segundo englobó a 17 varones a los que se practicó un estudio basal de zinc, FSH, LH, PRL, testosterona y estradiol. A continuación a 14 de ellos se les sometió a tratamiento con 200 mg. de sulfato de zinc diarios, repartidos en dos tomas, separadas entre sí 12 horas y antes de la ingesta de alimentos. El tratamiento se mantuvo durante un período de un mes, tras el cual fueron repetidas las mismas determinaciones.

Las determinaciones de zinc fueron realizadas por espectrofotometría de absorción atómica, mediante espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 460.

Las determinaciones de FSH, LH, PRL, testosterona y estradiol se realizaron en suero mediante técnicas de radioinmunoanálisis. En todos los casos se utilizaron kits comerciales, CIS de Cea Sorin. Sorin Biomedica, Italia.

Todas las muestras fueron tomadas en ayunas y antes de una sesión de hemodiálisis, tras la inserción de una cánula en la fistula arteriovenosa interna y esperando 30 minutos, en un intento de que los valores de PRL no se viesan artefactados por el stress del pinchazo. Aunque conocíamos que la realización de una sola determinación de cada hormona podía producir un pequeño margen de error, no tomamos muestras seriadas en atención a la anemia constante en los pacientes en HPM. El método estadístico utilizado fue el de comparación de medias aritméticas.

RESULTADOS

Los valores normales de zinc se reflejan en la tabla I.

Los valores normales de las diferentes hormonas obtenidos en los grupos control quedan reflejados respectivamente en las tablas II, III, IV, V y VI.

Las determinaciones del contenido de zinc sérico mostraron unos valores medios que oscilaban entre $67,3 \pm 10,3$ mg/100 ml., lo que representa un descenso estadísticamente significativo frente al grupo control ($p < 0,001$) (tabla I).

Los valores de FSH fueron de $8,8 \pm 5,7$ mU/ml., lo que representa un ascenso estadísticamente significativo ($p < 0,01$) frente al grupo control (tabla II).

Los valores de LH fueron de $24,6 \pm 8$ mU/ml., lo que representa una elevación estadísticamente frente al grupo control ($p < 0,001$) (tabla III).

Los valores de PRL fueron de $15,9 \pm 10,6$ ng/ml., lo que asimismo representa un ascenso estadísticamente significativo frente al grupo control ($p < 0,01$) (tabla IV).

Los valores de testosterona fueron de $2,85 \pm 1,53$ ng/ml., lo que no representa ninguna modificación estadística frente al grupo control (tabla V).

Los valores de estradiol fueron de $56 \pm 31,9$ pg/ml., lo que no representa ninguna modificación estadística frente al grupo control (tabla VI).

Tras el tratamiento con aportes orales de sulfato de zinc, los valores del contenido sérico de zinc ascendieron de forma estadísticamente significativa frente a los valores pretratamiento ($p < 0,05$), estableciéndose en $118,8 \pm 25,2$ microgramos/100 ml. (tabla I).

Los valores de FSH fueron de $6,2 \pm 4,1$ mU/ml., los de LH fueron de $20,4 \pm 9,5$ mU/ml. y los de PRL fueron de $12,5 \pm 8,6$ ng/ml. (tablas II, III y IV). Tras dicho trata-

TABLA I
CONTENIDO SERICO DE ZINC
(microgramas/100 ml.)

Grupo control	Grupo HPM (pretra.)	Grupo HPM (Postrat.)
N 103	32	14
\bar{x} 83	67,3	118,8
DS 13,5	10,4	26,2
p —	< 0,001	< 0,05

TABLA II
VALORES SERICOS DE FSH
(mU/ml.)

Grupo control	Grupo HPM (pretra.)	Grupo HPM (postrat.)
N 30	16	13
\bar{x} 5,5	8,8	6,2
DS 1,18	5,7	4,1
p —	< 0,01	—

TABLA III
VALORES SERICOS DE LH
(mU/ml.)

Grupo control	Grupo HPM (pretrat.)	Grupo HPM (postrat.)
N 30	15	13
\bar{x} 6,5	24,6	20,4
DS 0,41	8	9,5
p —	< 0,001	—

TABLA IV
VALORES SERICOS DE PRL
(ng/ml.)

Grupo control	Grupo HPM (pretrat.)	Grupo HPM (postrat.)
N 34	15	12
\bar{x} 4,58	15,9	12,5
DS 0,27	10,6	8,6
p —	< 0,01	—

TABLA V
VALORES SERICOS DE TESTOSTERONA
(ng/ml.)

Grupo control	Grupo HPM (pretrat.)	Grupo HPM (postrat.)
N 50	17	14
\bar{x} 3,65	2,85	2,62
DS 1,79	1,53	0,56
p —	—	—

TABLA VI
VALORES SERICOS DE ESTRADIOL
(pg/ml.)

Grupo control	Grupo HPM (pretrat.)	Grupo HPM (postrat.)
N 50	15	14
\bar{x} 51,51	56	19,5
DS 28,21	31,9	6,8
p —	—	< 0,001

miento los niveles séricos de FSH y LH descendieron de forma evidente en 8 de los 14 sujetos estudiados.

Asimismo, se produjo un descenso de los niveles de PRL en 12 de los 14 pacientes; si bien y como grupo en ninguno de los casos el descenso fue estadísticamente significativo.

Los valores de testosterona se establecieron en $2,62 \pm 0,56$ ng/ml., no sufriendo, pues, modificación tras el aporte de zinc (tabla V).

Los valores de estradiol fueron de $19,5 \pm 6,8$ pg/ml., lo que supuso un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,001$) frente a los valores pretratamiento (tabla VI).

Existió una correlación intensa y positiva entre el número de meses de permanencia de los pacientes en HPM y los valores pretratamiento de zinc ($r = 0,75$), FSH ($r = 0,77$) y LH ($r = 0,61$), pero no con los de PRL ($r = 0,46$).

Se realizó estudio estadístico para tratar de correlacionar los valores séricos de PRL y el índice estradiol/testosterona, obteniéndose una $r = 0,50$.

DISCUSION

Los estudios del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas en los enfermos sometidos a HPM mostraron un aumento estadísticamente significativo de prolactina, lo que coincide con la mayor parte de los estudios realizados con anterioridad^{3,4,7-9}, de hormona foliculo-estimulante coincidente; asimismo, con los resultados de las series estudiadas por HAGEN³, DISTILLER¹, SAWIN⁴, LIM⁵ y de hormona luteinizante, concordante con la mayoría de los trabajos previos^{1,4,5,9,12-14}.

Los valores de testosterona y estradiol en nuestra serie de pacientes estaban dentro de los límites de la normalidad, tal y como ocurrió en los estudios de HAGEN³ y SAWIN⁴, pero son discordantes con los hallazgos de otros autores^{1,12-14}.

A la vista de los resultados podría pensarse en la existencia de una alteración de los mecanismos de retrocontrol hipotálamo-gonadales.

A nivel hipotalámico cabría pensar en la existencia de un fallo en el mecanismo de control de la secreción de PRL, que como se sabe es fundamentalmente de inhibición, en contraposición a lo que ocurre con las demás hormonas hipofisarias¹⁹. Hoy sabemos que el principal factor inhibidor de prolactina (PIF) es la dopamina²⁰ y la alteración podría deberse a un trastorno en la síntesis o activación de ésta. También cabría pensar en un trastorno a nivel del factor liberador de prolactina (PRF). Se cree que el principal PRF es la serotonina²¹.

Otro factor que puede condicionar este aumento de los valores séricos de PRL es la propia enfermedad renal de base, ya que ésta provoca una alteración de la eliminación renal de la hormona.

A nivel hipofisario puede existir una respuesta alterada de las células lactotropas a la regulación central de la PRL. es generalmente aceptado que la PRL se modifica con las situaciones de «stress»²², por lo que podemos pensar que su alteración en el enfermo urémico se deba a que la IRC es una situación de «stress» continuado.

También podría barajarse para justificar la hiperprolac-

tinemia de urémico la existencia de factores no dializables que interfieran la unión de la dopamina a sus receptores hipofisarios, impidiendo así el bloqueo fisiológico de la PRL.

La FSH y la LH no cuentan con una proteína específica para unirse de tal forma que toda la cantidad de hormona circulante está disponible para aclaramiento o depuración a través del riñón, mecanismo obviamente alterado en la uremia terminal.

Como el mecanismo de acción de la FSH y de la LH es a nivel de membranas celulares, podría especularse con una alteración a nivel de receptores de membrana.

Es, por otra parte, sobradamente conocido el mecanismo de retroalimentación entre gonadotropinas y estrógenos²³. Nuestros datos ponen de manifiesto una posible alteración de este mecanismo. Los altos niveles de FSH y LH disminuyen a nivel testicular (células de Leydig) la concentración de receptores y esta disminución guarda relación con la capacidad de respuesta de las células Leydig al estímulo con gonadotropinas. Ello explicaría que los niveles normales de testosterona no sean capaces de inhibir los de FSH y LH, tal como ocurre en nuestro grupo de pacientes. Hay que apuntar que la responsable de la regulación del eje gónadas-hipófisis es la testosterona libre y no la total, medida en nuestro estudio, aunque las cifras de testosterona total se aceptan como buen indicador de la actividad de la testosterona libre. Además como en la uremia la testosterona unida a globulina no está aumentada la testosterona total refleja en forma adecuada la actividad hormonal⁵.

La hiperprolactinemia parece ser la responsable de buena parte de las manifestaciones clínicas de la disfunción gonadal del urémico. Se cree que los altos niveles de PRL actúan a nivel de la 5-alfa-reductasa, bloqueando el paso de testosterona a su metabolito activo, la dehidrotestosterona; el mismo efecto y el mismo nivel es producido por el déficit mantenido de zinc⁶. Asimismo, los niveles altos de PRL pueden producir alteraciones de la función gonadal actuando a nivel central y/o inhibiendo la acción de la LH sobre las gónadas²⁴.

Como ya hemos expuesto, nuestros enfermos presentaban un descenso del contenido sérico de zinc. Este oligoelemento juega un importante papel en el funcionalismo de múltiples enzimas, tanto a nivel de síntesis como de activación, por lo que es lógico pensar que a niveles bajos de contenido sérico de zinc, ya sea por déficit global, ya sea por redistribución, se corresponda una alteración en la síntesis y/o activación de las enzimas²⁵.

Enzimas tales como distintas hidroxilasas, desmolasa y dehidrogenasas intervienen de forma especial en la esteroidogénesis y en ella repercutiría la situación de hipocincemia mantenida de los urémicos.

Tras el tratamiento con aportes orales de sulfato de zinc, los niveles séricos de FSH, LH y PRL descendieron de forma evidente. En 8 de los 14 enfermos sometidos a estudio se obtuvo un descenso significativo de los valores séricos de FSH y LH.

En 12 de los 14 enfermos la PRL descendió de forma evidente, aunque sin lograrse significación estadística, probablemente debido a los amplios márgenes en los que se mueven los valores de PRL encontrados y con la difícil adecuación de dosis y tiempo de tratamiento con aportes orales de zinc, ya que es conocido que con dietas que contienen 2.000 p.p.m. del metal, lo que representa 100 veces más que el contenido de zinc de una dieta estándar, no se logran elevaciones manifiestas de los valores séricos hasta que transcurren largos períodos de tiempo, muy superiores al mes de nuestro estudio²⁵.

Estos datos, en cuanto PRL y zinc, son superponibles a los de la serie de CAMPERI⁸.

La tendencia a la normalización de las hormonas hipofisarias estudiadas después del tratamiento podría deberse al efecto que el ascenso del contenido sérico de zinc tiene sobre la síntesis y la actividad de las enzimas, así como por la interacción que el oligoelemento tiene con los grupos funcionales de las membranas celulares. Por otra parte, el zinc actúa a nivel de los receptores existentes en dichas membranas celulares y estos receptores funcionan como «puerta» para transmitir la información al espacio intracelular²⁵. En situaciones de hipocincemia, como las de nuestros enfermos, se produce un aumento de la liberación de hormonas hipofisarias. Al normalizarse los valores plasmáticos de zinc se normalizaría el funcionamiento de los receptores de las membranas, produciéndose un bloqueo y una inhibición de la captación del calcio por los receptores de las membranas celulares, originándose un deterioro de la estructura y de la función.

El mantenimiento del aporte de suplementos de zinc durante largos períodos de tiempo puede tener efectos secundarios indeseables, hasta la actualidad poco conocidos, entre los que se incluyen adenomas y adenocarcinomas prostáticos por estimulación continuada de la glándula⁶. Por esta razón no hemos ensayado dosis más altas durante períodos de tiempo más prolongados.

Otras hormonas, algunas de las cuales se encuentran alteradas en la uremia, pueden influir sobre la esteroidogénesis, por ello se hace necesario ampliar los estudios hacia la insulina, las hormonas tiroideas, las catecolaminas y la tirotrófina.

BIBLIOGRAFIA

1. DISTILLER, L. A.; MORLEY, J. E.; SAGEL, J.; PAKRØY, M., y RAGKIN, R.: «Pituitary-gonadal function in chronic renal failure: The effect of uterine-releasing hormone and the influence of dialysis». *Metabolism*, 24, 1975.

2. BUCCIANTE, G.; DA TOS, A.; BERNARDI, A., y BIASIA, F.: «Taces serignes des gonadotrophines et des hormones gonadiques chez les sujets greffes». *Abstracts EDTA*, 1975.
3. HAGEN, C.; OLGAARD, K.; MCNEILLY, A. S., y FISHER, R.: «Prolactin and the pituitary gonadal axis in male uremic patients on regular dialysis». *Acta Endocrin.*, 82, 1976.
4. SAWIN, C. T.; LONGCOPE, C.; SCHMITT, G. W., y RYAN, R. J.: «Blood levels of gonadotropins and gonadal hormones in gynecomastia associated with chronic hemodialysis». *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 36, 1973.
5. LIM, V. S., y FANG, V.: «Disfunción gonadal en el enfermo urémico. Estudio del eje hipotálamo-hipófisis-testículo antes y después del trasplante renal». *Am. J. Med.*, 1, 1973.
6. ANTONIOU, L. D., y SHALHOUB, R. J.: «Zinc in the treatment of impotence in chronic renal failure». *Dial. Transplant.*, 7, 1978.
7. PECES, R.; CASADO, S.; FRUTOS, M.; HORCAJADA, C.; LOPEZ-NOVOA, J. M., y HERNANDO, L.: «Prolactin in chronic renal failure, hemodialysis and transplant patients». *Abstracts EDTA*, 1979.
8. CAMPERI, C.; BEN DARDEFF, A.; BORGNIANO, L. C.; ORSONI, G., y STEFONI, S.: «Prolactin, zinc and sexual activity in dialysis». *Abstracts EDTA*, 1979.
9. NAGEL, T. C.; FREINKEL, N.; BELL, R. S.; FRIESEN, H.; WILBER, J. F., y METZGER, B. E.: «Gynecomastia prolactin and other peptide hormones in patients undergoing hemodialysis». *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 36, 1973.
10. FRANTS, A. G.; KLEINGERG, D. L., y NOEL, G. L.: «Studies on prolactin in man». *Recent. Prog. Horm. Res.*, 28, 1972.
11. DEL POZO, E.: «Progress in prolactin physiology and pathology». Elsevier, North Holland, 1978.
12. STEWART-BENTLEY, M.; GANS, D., y HORTON, R.: «Regulation of gonadal function in uremia». *Metabolism*, 23, 1974.
13. GUEVARA, A.; VIDT, D.; HALLBERG, M. C.; ZORN, E. M.; POHLMAN, C., y WIELAND, R. G.: «Serum gonadotropin and testosterone levels in uremic males undergoing intermittent dialysis». *Metabolism*, 18, 1969.
14. CHEN, J. C.; VIDT, D. G., y ZORN, E. M.: «Pituitary leydig cell function in uremic males». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 31, 1970.
15. BAILEY, G. L.; ROSEN, S.; WEINTRAUB, S.; HAMPERS, G. L.; LAZARUS, J. M., y MERRILL, J. P.: «Serum testosterone and gonadotropins in uremic males before and after hemodialysis». *Proc. Am. Soc. Nephrol.*, 4, 1970.
16. LEVY, N. B.: «Sexual adjustment to maintenance hemodialysis and renal transplantation. National survey by questionnaire: Preliminary report». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 19, 1973.
17. HERRERA POMBO, J. I.; RAMOS, F.; EGIDO DE LOS RIOS, J.; HERNANDO, L., y VIVANCO, F.: «Estudio del eje hipotálamo-hipófisis-testículo en pacientes en hemodiálisis y trasplantados». *Rev. Clin. Esp.*, 147: 6, 1977.
18. LIM, V. S.; KATHAPALIA, S. C., y FROHMAN, L. A.: «Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: Reversal after Transplantation». *J. Clin. Endocrin. and Metabolism*, 48: 1, 1979.
19. SCANLON, M. F., y HALL, R.: «Neuroregulation of prolactin secretion». *Symp. intern. sobre Perspectivas de la terapéutica con bromocriptina*. Valencia, julio 1977.
20. McLEOD, R. M., y KIMURA, H.: «Inhibition of prolactin secretion by Dopamina and piribedil». *Proceeding of intern Symp. of Growth hormone and related peptides*. Muller and Precille. Ed. 1976.
21. KATO, Y.; NAKAY, I.; YIMURA, H.; CHIARA, K., y OHOGO, S.: «Effect of 5-hidroxitriptophan on plasma prolactin levels in man». *Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 695, 1974.
22. NOEL, G. L.; SUH, H. K.; STONE, G., y FRANTS, A. G.: «Human prolactin and growth hormone release during surgery and conditions of stress». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35: 840, 1972.
23. DEMOULIN, A.; SCHELLEN, A. M.; VENDRELY, E., y FRANCHIMONT, P.: «Relationship between testicular biopsy and gonadotropins (FSH and LH), thyrotrophin (TSH) and prolactin levels». In: *Releasing factors and gonadotrophin hormones in male and female sterility. Radioimmunoassays as diagnostic tools in Gynecology and Andrology*. Ed Schellen, T., pp. 28-35. Belgium European Press, 1975.
24. THORNER, M. O.; EDWARDS, C. R. W.; HANKER, J. P.; ABRAHAM, G., y BESSER, G. M.: «Prolactin and gonadotrophin interactions in the male». In: *The testis in normal and infertile men*. Ed. Troen, P. and Nankin, H. New York. Raven Press, 1978.
25. UNDERWOOD, E. J.: «Trace elements in human and animal nutrition». 4.ª ed. Academic Press. New York, 1977.