

Fertilidad masculina en pacientes en programa de hemodiálisis crónica

S. Marina: N. Marigliano, R. Flores, G. Pintos, B. De La Torre, J. Mora, P. Barceló ••

Fertility in males undergoing long-term hemodialysis

We study the fertility of 12 males undergoing long-term hemodialysis [nine with children, one without children, and two single].

We have ignored patients which showed genital pathology antecedents and those which had been administered immunosuppressive drugs and testosterone.

We carried out anamnesis, physical examination, seminogram, F.S.H., L.H., testosterone and plasmatic prolactine. The results of the seminograms were: oligoasthenozoospermia in 9, asthenozoospermia in 2 and azoospermia in 1.

F.S.H. was high in 1 of them (azoospermia), normal in 5 and low in 2. L.H. was high in all of them. Testosterone was low in 7 of them and normal in 2. Prolactine was normal in 5 of them and high in 2 (one was administered alpha-methyl-Dopa and the other metochlopramida, sulpiride and cimetidin).

The results show a low fertility in these patients which could be due to a fall in the levels of plasmatic testosterone, and also to the hyperprolactinemia as a contributing factor.

Fertilité des hommes en programme d'hémodialyse chronique

On étudie la fertilité de 12 hommes en programme d'hémodialyse chronique (9 avec enfants, 1 sans enfant et 2 célibataires).

On a écarté les patients avec des antécédents de pathologie génitale et ceux qui avaient reçu des corticostéroïdes et des testostérone.

On a effectué une anamnèse, une exploration physique, un séminogramme, F.S.H., L.H., testostérone et prolactine plasmatique. Les résultats des séminogrammes furent les suivants: oligoasthenozoospermie chez 9, asthenozoospermie chez 2 et l'azoospermie chez 1.

La F.S.H. fut élevée chez 1 sujet (azoospermie); normale chez 5 et basse chez 2. La L.H. fut élevée chez tous. La testostérone fut basse chez 7 et normale chez 2. La prolactine fut normale chez 5 et élevée chez 2 (à l'un, on lui a administré alpha-méthyl-Dopa et à l'autre métoclopramide, sulpiride et cimetidine).

Les résultats indiquent une infra-fertilité chez ces pa-

tients qui peut être attribuée à une diminution des niveaux de testostérone plasmatique et comme facteur ad-joint l'hyperprolactinémie.

Introducción

Es conocida la afectación de la función genital en el hombre sometido a hemodiálisis crónica (HDC), tanto en la actividad sexual, disminución de la libido y de la erección (2, 14, 19) como en la función reproductora,

En relación con ésta, se ha descrito subfertilidad e incluso esterilidad (12, 16). Por otro lado, en el grupo de pacientes en hemodiálisis crónica (HDC), con sémenes considerados subfértiles, se ha publicado que han conseguido gestaciones (6,4).

Como patogenia de la disminución de la libido y de la erección, se han citado la disminución de la producción de testosterona (T) (7, 5,14); la neuropatía urémica (14); factores psicológicos (14, 2) y la hiperprolactinemia (8).

Como fisiopatología de la subfertilidad y esterilidad en estos pacientes, se ha considerado la afectación urémica de la adenohipófisis (12) o del hipotálamo y del propio testículo: células de Leydig y células germinales (16).

En un intento de aportar datos sobre la disminución de la fertilidad de estos pacientes y el posible mecanismo de la misma, hemos estudiado un grupo de 12 varones adultos en hemodiálisis crónica (HDC) con edad entre 20 y 47 años y a los que se les efectuó estudio de la fertilidad.

En este trabajo, se exponen y discuten los resultados obtenidos,

Material y métodos

Todos los pacientes estudiados, estaban diag-

* Servicio de Andrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

** Instituto Dexeus. Servicio de Nefrología. Barcelona.

nosticados de insuficiencia renal crónica (IRC) y en programa de HDC. La etiopatogenia de la enfermedad renal fue: hipertensión arterial en 5; glomerulonefritis crónica en 4; trombosis de vena cava en 1; hipoplasia renal y pielonefritis crónica en 1; Y poliquistosis renal en J.

Todos se hemodializan en aparatos tipo Centry 2, con una frecuencia de tres veces semanales y 4 horas por sesión. Los dializadores utilizados son: placa bobina y capilar, con superficies que oscilaron entre 1 a 1,3 m². En ningún caso se reutilizaron los materiales empleados.

El tiempo entre el inicio de la HDC y el estudio de fertilidad, osciló de 3 a 26 meses. La diuresis residual en este período, osciló entre 50 a 1.200 cc/24 h.

Se han descartado, para este estudio, a los pacientes con antecedentes de patología genital (orquitis; criorquidia; varicocele; epididimitis, etc.), los pacientes tratados con citostáticos (uso relativamente frecuente de ciclofosfamida o clorambucil en algunas glomerulonefritis), o testosterona (tratamiento empírico de las anemias presentes en estos pacientes).

A todos los pacientes se les efectuó interrogatorio, exploración física (dirigida a detectar patología genital) y seminograma. El semen fue recogido por masturbación después de 4-7 días de abstinencia sexual, en recipientes que facilitó el laboratorio.

El estudio, se inició dentro de la primera hora post-eyaculación una vez completada la licuación.

Se midió el volumen, pH, viscosidad, número de espermatozoides por ml, motilidad y morfología espermática.

El recuento espermático, se efectuó en cámara de Neubauer; la motilidad se estudió en fresco y se clasificó en tres grados; la morfología se estudió sobre frotis teñido con Papanicolau. También se determinó la concentración de fructosa (según técnica de Mann, T., 1964) (11) Y de ácido cítrico (según técnica de Chambon, P.) (3). En la tabla I, se exponen los valores de semen, considerados normales.

TABLA I

Semen: cifras normales

Volumen	2 a 6 ml
Recuento	40 a 250 mili/mi
Motilidad	≥ 50 % grado III
Formas normales	≥ 60 % normales
Fructosa	B a 28 mmol/l
Acido cítrico	ID a 35 mmo l/l

En 9 se midieron hormona luteinizante (LH) y T, en 8 además se determinaron folículoestimulante (FSH) y en 7 prolactina (PRL). Las muestras fueron obtenidas en sangre periférica y en

condiciones basales. Todas las determinaciones se hicieron por R.L.A. En la tabla II, se exponen los valores de normalidad para las hormonas citadas.

TABLA II

Hormonas: valores normales

F.S.H	4 a 15 U.I./l
L.H	4 a 15 U.I./l
T	11 a 30 nmol/l
P.R.L.	15 µg/l

Resultados

La edad de los pacientes osciló entre 20 y 47 años; 10 eran casados (9 con hijos y 1 sin hijos) y 2 solteros.

Por la anamnesis y exploración física genital (testículos, epidídimo, conductos deferentes, próstata, pene y caracteres sexuales secundarios) no se apreció ninguna patología. La frecuencia del coito o masturbación fue de un promedio de tres coitos por semana, hasta un coito por mes, excepto en un paciente que relató no tener ni coito, ni masturbación y disminución de la libido.

El seminograma mostró un volumen, pH, viscosidad y concentración de fructosa y ácido cítrico dentro de los volúmenes normales.

El recuento, motilidad y morfología espermáticos, se resumen en la tabla III.

TABLA III

Resultados del seminograma

Paciente N.º	Recuento (en mili/ml)	Motilidad (en %) Grado 111	Formas normales (en %)
1	O	O	O
2	5	O	56
3	B	O	45
4	13	O	40
5	13	O	15
6	15	O	30
7	15	O	54
B	26	O	60
9	32	5	42
10	34	15	36
11	146	20	74
12	212	O	15

En la tabla IV, se recogen los resultados hormonales.

TABLA IV
Resultados hormonales

Paciente N.º	F.S.H. (U.I./l)	L.H. (U.I./l)	T. (nmol/l)	P.R.L. (µg/l)
1	69	100	5	—
3	7,2	26	1,2	6,8
5	—	24,2	10	10,2
7	1,5	33,1	3,3	74,6
8	6,1	24,2	10	—
9	7,4	33,9	5,2	11,4
10	5,2	50	31	8,9
11	1,8	28	5	56
12	4,7	24,8	3,2	15,9

Discusión

Ningún paciente presentó un semen normal en cuanto a los tres parámetros básicos: recuento, motilidad y morfología espermática; a pesar de que 9 tenían hijos, sólo en 2 el recuento espermático fue normal; en 9 se observó oligozoospermia, y en 1 azoospermia. Por tanto, de los 12 pacientes, 11 eran subfértiles y 1 estéril (azoospermia).

La disminución en mayor o menor grado de la fertilidad de varones en programa de HDC observada en nuestros pacientes, concuerda con los datos publicados por otros autores (12, 16).

En cuanto a la patogenia de la disminución de la fertilidad de los pacientes en programa de HDC, no se conoce con exactitud.

Nuestros datos hormonales de FSH y LH junto con los de Sy Lim y Fang (1973) (16) permiten descartar la hipótesis de Phadke et al. (1970) (12) de que en el paciente en programa de hemodiálisis crónica haya un déficit de gonadotrofinas.

La buena respuesta de ambas gonadotrofinas al citrato de clomifeno (que actúa a nivel hipotalámico) citada por Sy Lim y Fang (1973) (16) permiten deducir que tampoco hay afectación hipotalámica en cuanto a la Gn-RH (*) en los pacientes en programa de HDC.

Otro mecanismo patogénico de la disminución de la fertilidad en estos pacientes, podría ser la hiperprolactinemia (Hartemman et al. (1977) (9), Roulhier et al. (1977) (13). Si bien Thorner y Besser (1977) (17) encuentran sémenes normales en pacientes con clara hiperprolactinemia.

En nuestro grupo, sólo 2 de los 7 en que se midió tenían la PRL aumentada; sin embargo, todos presentaban alteraciones seminológicas.

(*) Gn-RH (Gonadotrophin Releasing Hormone): hormona hipotalámica que estimula la síntesis y liberación de FSH y LH por parte de la adenohipófisis.

No parece, por tanto, que la fertilidad de los pacientes en programa de HDC sea debida a la hiperprolactinemia, aunque en los que se presenta pueda ser un factor contribuyente.

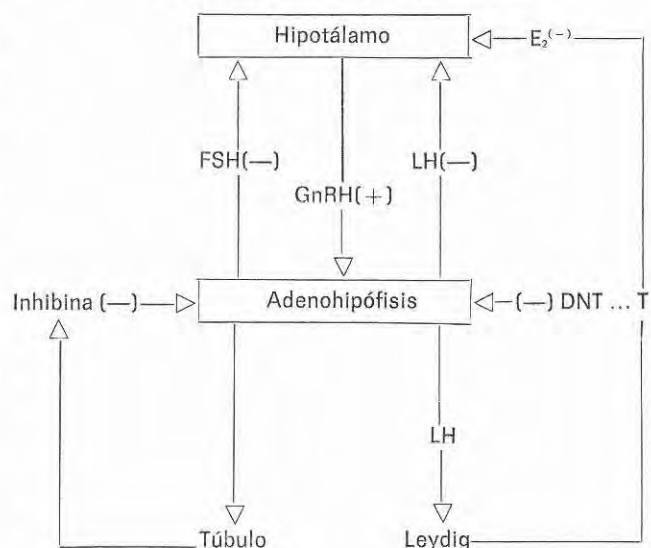
De 2 de los pacientes con hiperprolactinemia, uno estaba tomando alfa-metil DOPA y el otro padeció de úlcus gástrico y fue tratado con cimetidina y metoclopramida. Todas estas sustancias pueden elevar la PRL plasmática. Gura et al. (1979) (8) encuentran, sin embargo, la PRL elevada en todos los pacientes en programa de HDC, pero no especifican si dichos pacientes tomaban o no hipotensores (reserpina, alfa-metil DOPA) metoclopramida, antidepresivos (benzodiazepinas), sulpiride, cimetidina, fármacos todos, que inducen hiperprolactinemia y que se utilizan con frecuencia en pacientes en programa de HDC.

A nivel testicular, la PRL actuaría por acción competitiva con la LH, sobre las células de Leydig, disminuyendo la producción de T; ésta es imprescindible para que se produzca una espermatogénesis normal. Un déficit de T, nos puede explicar la subfertilidad, disminución de la libido y de la erección que presentan estos pacientes.

Otra posibilidad patogénica de la alteración de la espermatogénesis es el déficit de T por alteración de la función de las células de Leydig, independiente de la hiperprolactinemia. El déficit de T en pacientes en programa de HDC observado en nuestro grupo (tabla IV), ha sido descrito por otros autores (5, 7, 10, 14, 16).

Esta disminución de T, no está producida por déficit de LM, que en estos pacientes está normal o elevada (Sy Lim y Fang, 1973) (16); y datos propios (tabla IV). El aumento de LH sería secundario al déficit de T (véase tabla V sobre regulación hipotálamo-hipófiso-testicular).

Tabla V
Regulación de la F.S.H. y de la L.H.



La normalidad morfológica a nivel óptico de las células de Leydig, observada por Sy Lim y Fang (1973) (16) no permite deducir su normal funcionamiento.

Chen et al. (1970) (5) encuentran, por otro lado, que las células de Leydig de pacientes en programa de HDC tienen respuesta normal al estímulo agudo con dosis altas de H.C.G. (gonadotropina coriónica de acción LH), pero esta situación no es extrapolable al discreto aumento permanente de LH observado en el paciente en programa de HDC.

La falta de eliminación por vía renal de la LH **no sería la causa de su aumento sanguíneo, pues**, en ese caso, también estaría elevada la FSH, glicoproteína como la LH y de peso molecular semejante (35.000). Parece, pues, que el aumento de LH sería debido a un déficit de T.

En cuanto a la FSH, Sy Lim y Fang (1973) (16) la encontraron normal en 8 pacientes y elevada en 5 (2 azoospermicos, en 2 no se pudo estudiar el semen, pero en la biopsia de testículo de 1 se detectó aplasia germinal; y el quinto paciente, carecía de espermatozoides viables). En nuestro grupo, sólo 1 tenía FSH elevada (el paciente con azoospermia). El aumento de FSH es secundario y debido a una alteración grave de la espermatogénesis (véase tabla V) que, a su vez, puede ser producida por déficit de T (15).

Conclusiones

1. El paciente en programa de HDC presenta, con elevada frecuencia, disminución de la libido, erección y fertilidad.
2. El déficit de testosterona y elevación de LH, indican que la célula de Leydig presenta un funcionamiento anómalo en estos pacientes.
3. El aumento de FSH sólo se ha observado en pacientes con grave deterioro de la espermatogénesis.
4. La hiperprolactinemia, en los pacientes en que se presenta, puede contribuir a la alteración de la función sexual detectada en los mismos.

Resumen

Se estudia la fertilidad de 12 varones en programa de hemodiálisis crónica (9 con hijos, 1 sin hijos y 2 solteros).

Se descartaron los pacientes con antecedentes de patología genital y los que habían recibido citostáticos o testosterona.

Se efectuó anamnesis, exploración física, seminograma, F.S.H., L.H., testosterona y prolactina plasmática. Los resultados de los seminogramas dieron: oligoastenozoospermia en 9, astenozoospermia en 2 y azoospermia en 1.

La F.S.H. fue elevada en 1 (azoospermia), normal en 5 y baja en 2. La L.H. fue elevada en todos. La testosterona fue baja en 7 y normal en 2. La prolactina fue normal en 5 y elevada en 2. (A uno, se le administró alfa-metil-DOPA y al otro metoclopramida, sulpiride y cimetidina.)

Los resultados indican una subfertilidad en estos pacientes que podría atribuirse a una disminución de los niveles de testosterona plasmática y como factor coadyuvante la hiperprolactinemia.

Bibliografía

1. Bartke, A.: Prolactin and the physiological regulation of the mammalian testis. *The testis in normal and infertile men*. Edit. by Philip Traen and Howard. R. Nankin - Raven Press (N. York), 1977.
2. Bornner, J.; Tschöpe, W.; Ritz, E. and Andrassy, K.: **Sexual Behaviour of haemodialized patients.** Clin. Nephrology. Vol. 6, n.º 1, 315, 1976.
3. Chambon, P.: **Dosage de l'acide citrique dans le sang et les autres milieux biologiques,** Ann Fharrn Frane., 21: 613-617 (1963).
4. Cohen, A. D.; Gower, P. E.; Rogers, K. L.; Pegran, G. D.: **Reproductive potential in males treated by chronic haemodialysis.** Proc. E.D.T.A., 10: 282, 1973.
5. Chen, J.; Vidt, D.; Zornd, D. et al.: **Pituitary Leydig cell function in uremic males.** J. Clin. Endocrinol. Metabolism, 31: 14, 1970.
6. Elsteln, M.; Smith, E. K. M., and Curtís, J. R.: **Reproductive potential of patients treated by maintenance haemodialysis.** Brit. Med. J., 2: 734, 1969.
7. Guevara, A.; Vidt, D.; Hallberg, M. C.; Zorn, D.; Pohlman, C.; Wieland, R. G.: **Serum gonadotropin and testosterone levels in uremic males undergoing intermittent dialysis.** Metabolism, 18: 1062, 1969.
8. Gura, V.; Veizman, A.; Maoz, B.; Zevin, D., and Ben-David, M.: **Introd. by Z. GoIsehmith. Hyperprolactinemia and impotence in chronic dialysis patients.** Kidney Int, Vol. 16, n.º 6, pág. 888. Abstract of American Society of Nephrology, 1979.
9. Hartemann, P.: **Prolactine et hypogonadisme de l'homme et de la femme.** En «La Bromocriptine», colloque de París. 218-220. Edil. Sandoz (1977).
10. Kotsaimanis y Curtís, citados por Cohen et al. (5).
11. Mano, T.: **Biochemistry of semen and the male reproductive tract** Methuen & Co. Ltd., London, 1964.
12. Phadke, A. G.; Mackinnon, K. J., and Dossetor, J. B.: **Male fertility in uremia restoration by renal anografts.** C.M.A. Journal, Vol. 102, 607, 1970.
13. Roulier, R.; Mattei, A.; Franehimont, P.: **Etude de la Prolactine dans les stérilités et les hypogonadisme masculins,** en «La Bromocriptine», colloque de París, 221-234. Sandoz (1977).
14. Sherman, F. P.: **Impotence in patients with chronic renal failure on dialysis. Its frequency and etiology.** Fertility and Sterility, Vol. 26, 225, n.º 3, 1975.
15. Steinberg, E., Steinberg, A., and Sanborn, B.: **Endocrine control of spermatogenesis. In: Physiology and genetics and reproduction. Part A,** Edil. E. M.

- Coutinho and Fuchs. Plenum Press, N. York and London, 1974.
16. Sy Lim, Victoria, Fang, S. Victor: **Disfunción gonadal en el enfermo urémico: Estudio del eje Hipotálamo, Hipófisis, Testículos, antes y después del trasplante renal.** Am. J. Med. (Ed. esp.), Vol. 1, no. 5, 529, 1975.
 17. Tharner, M. O., and Besser, G. M.: **Hyperprolactinaemia and gonadal function: Results of bromocriptine treatment.** In **Prolactin and Human reproduction.** Edit. by P. G. Crasigiani and C. Rabyn. Academic Press, London, 1977.
 18. Tharner, M. O.; Edwards, R. W.; Haaker, J. P.; Abraham, G., and Besser, G. M.: **Prolactin and gonadotropin Interaction in the male.** In: **the Testis in Normal and infertile men.** Edit. by Philip Troen and Howard R. Nankin - Raven Press (N. York), 1977.
 19. Thurn, J.: **Sexual potency of patients on chronic haemodialysis.** Urologie, 5: 1, 1975.