

# *Infertilidad en el trasplante renal*

M. A. RUIZ LEÓN, J. BLÁZQUEZ IZQUIERDO, J. A. DELGADO MARTÍN,  
J. CORRAL ROSILLO, A. GÓMEZ VEGAS, J. MORENO SIERRA,  
A. SILMI MOYANO, L. RESEL ESTÉVEZ

Cátedra y Servicio de Urología.  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

## INTRODUCCIÓN

En los pacientes que se encuentran en fracaso renal crónico se producen una serie de alteraciones globales en todo el organismo, que también repercuten en la función sexual y reproductiva a distintos niveles; desde disminución de la libido, pérdida de la erección como ya se ha visto, y por último y como consecuencia máxima, pérdida o alteración de la fertilidad.

A lo largo de los años se han intentado estudiar los factores etiopatogénicos que promueven dicha situación y las consecuencias de las correcciones de éstos sobre los distintos parámetros de la función sexual.

En diferentes revisiones en la literatura se analizan, como primer acercamiento al problema, las distintas alteraciones hormonales del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis y después de trasplante renal, evaluando las concentraciones de testosterona total, testosterona libre, estradiol, progesterona, gonadotrofinas y prolactina. Dichas concentraciones varían de un tratamiento a otro con recuperaciones variables de la libido, función eréctil y fertilidad.

Los resultados obtenidos son mejores en global tras el trasplante siempre que éste sea funcionante, aunque se debe tener en cuenta que hay muchos factores que interactúan en la expresión última de la espermatogénesis testicular, no solo el correcto funcionamiento del eje hormonal. La uremia mantenida durante largo tiempo puede inducir alteraciones que en muchos casos serían irreversibles incluso tras el trasplante con éxito.

La función del injerto tras el trasplante parece guardar una estrecha relación con la espermatogénesis; si la urea o la creatinina no alcanzan niveles normales postrasplante la espermatogénesis permanece alterada, obteniéndose como consecuencia, recuentos espermatozóicos bajos.

El porcentaje de pacientes con parámetros seminales normales tras trasplante se sitúa entre el 35-88% según distintos trabajos<sup>1,2</sup>. La espermatogénesis deficiente durante el período de diálisis<sup>3</sup> puede mejorar cualitativamente después del trasplante renal<sup>4</sup>, pero en diversas series permanece cuantitativamente por debajo de la normalidad<sup>5</sup> a pesar del buen funcionamiento renal.

Por último, la influencia del tratamiento inmunosupresor no está claramente establecida, y aunque dosis altas de prednisona reducen la espermatogénesis, este efecto a las dosis de inmunosupresión crónica habitual (10 mg/día) no es significativo<sup>6,7</sup>.

## ETIOPATOGENIA

De todos los factores implicados en la infertilidad en pacientes en fallo renal los más importantes siguen siendo los factores hormonales.

Se ha tratado de relacionar la infertilidad con los distintos tratamientos inmunosupresores que se han venido llevando a cabo a lo largo de la implantación definitiva del trasplante renal como tratamiento de la insuficiencia renal terminal, pero según los resultados de los últimos trabajos publicados al respecto parece que no existe relación entre la función sexual y el tipo de inmunosupresión escogida.

Otras causas de infertilidad serían las provocadas por déficit de aporte sanguíneo tras lesión de las arterias nutricias durante el implante; o las obstructivas postesticulares por afectación deferencial.

Otros factores que influyen decisivamente y que deben valorarse en el estudio son:

- Etiología de la insuficiencia renal crónica (glomerulonefritis, pielonefritis, trastornos heredofamiliares-congénitos, vasculares, secundarias a otra enfermedad y las idiopáticas).
- Sexo y edad.
- Tiempo de tratamiento con hemodiálisis, régimen semanal de sesiones, sustancia tampón utilizada en el proceso.
- Tiempo desde el trasplante renal.
- Medicación inmunosupresora utilizada y medicación general.

### *Factores hormonales*

El riñón tiene un papel esencial en el catabolismo hormonal normal, lo que hace que las alteraciones hormonales en pacientes con insuficiencia renal crónica sean frecuentes. Dichas alteraciones se traducen en anor-

malidades endocrinas que pueden afectar a la función gonadal, tanto de varones como de mujeres, produciéndose como consecuencia última pérdidas de fertilidad y alteraciones en la función sexual<sup>8-10</sup>. Estas pueden remitir después del trasplante renal al revertirse con el injerto la función exocrina de orina y endocrina tanto de biosíntesis hormonal como de catabolismo de, en éste caso, las hormonas gonadales.

Las alteraciones hormonales de la IRC conllevan una reducción de la fertilidad con oligoastenozoospermia y cambios objetivables en la biopsia testicular, que incluyen desde hipoespermatogénesis con parada madurativa hasta aplasia celular e hialinización de túbulos seminíferos<sup>11</sup>. Todavía se mantiene la controversia sobre si la disfunción gonadal objetivada en la uremia se sitúa a nivel hipotálamo-hipofisario o se asocia con un daño testicular primario.

En los trabajos de investigación publicados al respecto se trata, en primer lugar, de evaluar las alteraciones hormonales del eje hipofisario-gonadal en la insuficiencia renal crónica en varones y mujeres, para establecer patrones característicos que pudieran existir en dicho eje que permitieran explicar las posibles alteraciones producidas. A todos los sujetos a estudio se les determinan las concentraciones séricas de las siguientes hormonas del eje hipofisario-gonadal testosterona, testosterona libre, estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y prolactina (PRLH).

Dichas alteraciones quedan reflejadas por numerosos autores como niveles elevados de LH y FSH, hiperprolactinemia y disminución de testosterona libre y total con niveles normales de globulina transportadora de hormona sexual (SHBG) y estradio<sup>10</sup>, aunque este patrón no está aceptado por unanimidad<sup>11</sup>; así, en otros estudios se objetivan niveles de FSH, LH y testosterona dentro de límites normales y sin diferencias significativas entre la población en hemodiálisis y transplantados<sup>12</sup>. La hiperprolactinemia afecta a varones y mujeres en igual proporción.

No se ha observado un patrón uniforme de alteración hormonal del eje hipofisario-gonadal, ni ninguna alteración que sea marcador específico de una etiología determinada. Las variaciones en las concentraciones de hormonas del eje pueden ser debidas a varios factores: puede existir una elevada síntesis, un disminuido aclaramiento renal, alteraciones en los sistemas de tamponamiento de esteroides (interconversiones de unos en otros, o en la globulina que une hormonas sexuales -SBHG-) o a las propias toxinas urémicas (que pueden deteriorar la síntesis, el lugar de actuación o la regulación hormonal).

Paralelamente existe una alteración de la sensibilidad del eje, ya que la administración de gonadotropina coriónica humana (HCG) se acompaña de una respuesta en la secreción de testosterona inferior a la normal<sup>13,14</sup>.

Tras definir este conjunto de alteraciones denominado hipogonadismo urémico como patrón característico de la insuficiencia renal crónica, el paso siguiente es estudiar en que medida estas alteraciones hormonales se pueden corregir con la hemodiálisis o con el trasplante (seguimiento mínimo de 6 meses), tanto a nivel de parámetros bioquímicos como de recuento espermático. Después del trasplante renal parece que desaparecen las alteraciones hormonales y se recupera la normalidad del eje hipofisario-gonadal en la mayoría de los casos.

No se ha observado la normalización de estos parámetros mediante tratamiento de la IRC con hemodiálisis, tanto el recuento espermático como los niveles de testosterona permanecen alterados a pesar de seguir un correcto control de la hemodiálisis durante períodos prolongados. Esto se debe a un doble mecanismo, con una producción de testosterona testicular disminuida y un aclaramiento metabólico anormalmente aumentado, permaneciendo los niveles de SHBG sin cambios<sup>15</sup>.

No se ha encontrado relación entre las distintas cifras de concentraciones hormonales hipofisario-gonadales y diferentes factores de diálisis, como el tiempo de tratamiento (entre 1, 3 y 5 años), el régimen semanal de sesiones (9 y 12h) y la sustancia tampón utilizada en el proceso (acetato y bicarbonato<sup>16</sup>).

Parece confirmado que el trasplante renal sí revierte estas alteraciones en un porcentaje significativo de pacientes. Así, se alcanzan cifras normales de testosterona con clara disminución de la FSH y LH<sup>13,7</sup>, lo que habla a favor de la normalización de la función del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal tras el trasplante renal. No obstante estos resultados dependen del grado de lesión testicular irreversible previo al implante y de la función del injerto<sup>11,6</sup>.

Los niveles de testosterona suelen volver a la normalidad en 3-6 meses tras el trasplante, incluso en ocasiones los niveles de la misma son superiores a los esperados<sup>17</sup>; su biosíntesis parece ser más eficaz después del trasplante, ya que se pueden ver mayores niveles plasmáticos de testosterona en presencia de menores cantidades de LH. También suele devolver a la normalidad las cifras de gonadotropinas circulantes (FSH y LH). Este hecho se ha considerado una evidencia indirecta de que en el estadio final de la insuficiencia renal la causa de la alteración en la producción de gonadotropinas está situada a nivel hipotálamo-hipofisario más que a nivel testicular. Debe existir un sutil defecto durante el período urémico en el control hipotalámico de la secreción de gonadotropinas. A la luz de la respuesta positiva al clomifeno, Lim<sup>17</sup> sugiere que el defecto existe no en el almacenamiento o en la liberación hormonal hipotalámica; sino en la recepción y/o la interpretación de los mensajes periféricos que llegan al hipotálamo.

En relación a la secreción de LH postrasplante, la situación es más compleja, ya que mientras que la LH bioactiva se encuentra habitualmen-

te en niveles normales al igual que la testosterona, la LH inmunorreactiva puede permanecer elevada. Autores como Handelsman<sup>18</sup> han objetivado una LH inmunoreactiva elevada solo en pacientes trasplantados que también presentaban función gonadal alterada. La razón para esta continuada elevación de LH después del trasplante en algunos pacientes no está completamente aclarada. Se ha postulado que, al igual que sucede con otras glándulas endocrinas como las paratiroides, una vez que cesa el estímulo urémico que condiciona la sobreproducción hormonal, la tasa de secreción permanecería elevada como un efecto residual por un período más o menos prolongado<sup>1</sup>.

Las concentraciones elevadas de PRL son frecuentes tanto en el varón como en la mujer. La secreción alterada de prolactina hipofisaria por la uremia se corrige con el trasplante. La galactorrea como consecuencia de la hiperprolactinemia sólo se ha objetivado en una minoría de sujetos.

El origen de esta alteración puede estar en la regulación hipotalámica de la secreción de PRL por la hipófisis, que hace que exista un aumento en su secreción o en la disminución de su aclaramiento renal, puesto que la concentración de hormona circulante es similar a la de pacientes no urémicos con esta misma alteración.

En condiciones normales la hormona se encuentra bajo inhibición tónica de un mecanismo dopaminérgico, de ahí que la elevación en estos pacientes podría pensarse que es debida a una alteración en este mecanismo a nivel hipotalámico o del sistema nervioso central; sin embargo la administración de dopamina o L-dopa, que en individuos sanos disminuye las concentraciones de la hormona, no lo hace en estos pacientes.

La hiperprolactinemia puede producir anormalidades en el eje hipofisariogonadal, puesto que es conocida la existencia de receptores para esta hormona, tanto a nivel gonadal como hipofisario, donde células ganado y lactotrofas se encuentran próximas, pudiéndose influir por un mecanismo paracrino; y, por tanto, se puede reducir la fertilidad en estos pacientes.

Aunque es posible que un único defecto en el hipotálamo sea suficiente para explicar la disfunción gonadal que se produce en la uremia, la presencia simultánea de un fallo testicular primario no puede ser descartada. De hecho, el que la espermatogénesis permanezca alterada en el 50% de los pacientes postrasplante en otros estudios<sup>1</sup> sugiere que la uremia puede inducir un daño irreversible a nivel testicular en algunos casos, los cuales pueden verse además acompañados de persistente elevación de la FSH después del trasplante.

Los trasplantados presentan mayores cifras de mantenimiento de la libido; un 70%, frente al 42% de los dializados. Otros autores, sin embargo, como Procei y cols.<sup>19</sup>, refieren un aumento de la frecuencia del coito cuando los pacientes con IRC entran en programas de HD, a pesar de no mejo-

rar los parámetros objetivos. Después de recibir un injerto renal, Schober y Novick<sup>20</sup> reflejan que a pesar de la mejoría de la libido y la calidad de la erección, después de recibir un injerto renal no aumentan la frecuencia del coito ni la satisfacción global con la relación sexual.

Las cifras de buenas erecciones son un 55% por un 21% a favor de los trasplantes. La frecuencia de anorgasmia es superior en el grupo de hemodiálisis (35%) que en el de trasplante (20%).

La frecuencia de coito y el grado de satisfacción global con la relación es mayor en el grupo con trasplante; un 52% de transplantados mantienen 1 ó mas coitos semanales frente al 21% de los pacientes en hemodiálisis. El grado de satisfacción global de la pareja con la relación sexual es superior en el grupo de trasplante (45%) que en el de hemodiálisis (20%)<sup>12</sup>. No obstante, siendo mayor entre la población trasplantada, no superan el 50% los que, en global, la consideran satisfactoria.

En pacientes femeninos, las irregularidades o ausencia de ciclo menstrual, hace que el embarazo sea raro, aunque no imposible, siempre que se diagnostique temprano, se intensifique la diálisis y se realice un control intenso de la madre y del feto. La edad de la menopausia se puede encontrar adelantada o retrasada en estas pacientes.

La concentración de testosterona en mujeres en tratamiento por su insuficiencia renal crónica es muy variable: normal, alta o menor de lo normal, según trabajos; podrían indicar daño a nivel ovárico o adrenal, o bien una disminución del aclaramiento renal o un aumento en la síntesis.

La escasa frecuencia de ciclos menstruales normales hace que el embarazo sea raro. Esto puede ser debido a una alteración a nivel del feedback positivo del estradiol a nivel del eje hipotalámico-hipofisario, puesto que aquél permite el aumento de gonadotropinas y sobre todo de LH que antecede a la ovulación.

### *Factores farmacológicos*

La gran mayoría de los receptores de un trasplante renal requieren posteriormente seguir un tratamiento inmunosupresor con distintos agentes como la azatioprina, prednisona o ciclosporina A.

Inicialmente se pensó que estos fármacos podrían afectar la espermatogénesis siendo causantes de un empobrecimiento en los resultados del recuento espermático; autores como Mancini y cols.<sup>21</sup> referían en 1966 que la prednisona administrada por periodos prolongados y a dosis superiores a 30 mg/día era capaz de afectar la fase inicial y la final de dicha espermatogénesis, dando lugar a una disminución en número y movilidad de los espermatozoides. Este efecto adverso, sin embargo, no se mantenía a dosis de 10 mg/día. Estudios posteriores comparando

ciclosporina A en dosis de 8-10 mg/kg/12 h con tratamientos combinados de azatioprina 1-3 mg/kg/d y prednisona 10-20 mg/d encuentran una escasa repercusión de estos fármacos en la espermatogénesis humana<sup>2</sup>.

Hoy en día se puede afirmar que no existe relación entre función sexual y tipo de inmunosupresión<sup>12</sup>.

No obstante existe una lista de fármacos generales que, administrados a pacientes trasplantados, sí podrían interferir con la fertilidad, como son los antieméticos, antidepresivos y antihipertensivos como la reserpina y la metildopa, que inducen hiperprolactinemia y disminuyen las concentraciones de gonadotropinas.

Aspecto a cuestionar por lo tanto es si debe ser cambiada la pauta de tratamiento inmunosupresor para conseguir una mejoría de la espermatogénesis. La experiencia de Handelsman en humanos no mostró alteraciones en LH, FSH, prolactina, testosterona o estradiol con los regímenes de tratamiento habitualmente empleados. Tampoco otro estudio reciente<sup>2</sup> con ciclosporina A en una dosis promedio de 3 mg/kg/d demostró ser la causa de alteraciones seminales. Esta inocuidad del tratamiento inmunosupresor se mantuvo a largo plazo, mostrando que ciclosporina A no provoca un daño acumulativo sobre los testículos en relación al tiempo. Por tanto, el enfoque de tratamiento no deberá diferir del resto de los pacientes infértiles con alteraciones seminológicas similares.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico y tratamiento del varón infértil con insuficiencia renal crónica no se diferencia demasiado de la del varón normal.

La secuencia diagnóstica es en gran medida la misma, iniciándose el estudio con una historia clínica completa, en la que se incluya a ser posible la etiología de su afectación renal, patología asociada, si existe, tiempo de evolución con y sin tratamiento, y respuesta al mismo.

Tras completar la exploración física, se debe prestar especial atención a las pruebas complementarias. Aparte de un pormenorizado seguimiento de su función renal con cifras de creatinina y urea secuenciales, se evaluará el semen en el laboratorio, para valorar la potencial fertilidad del paciente en concreto, así como las exploraciones habituales realizadas en otros varones sin IRC según las alteraciones seminológicas encontradas: estudios microbiológicos, citogenéticos, inmunológicos, de imagen, etc.

Lim y Fang<sup>17</sup> han encontrado que después del trasplante renal se da una mejoría gradual de la espermatogénesis, que se estabiliza a partir de

los 516 meses. Por esta razón la muestra seminal no debería ser considerada valorable antes de transcurrido ese tiempo.

Phadke<sup>22</sup> realizó biopsias tanto a pacientes urémicos durante el periodo de diálisis como a receptores de riñón trasplantado. En los pacientes urémicos se encontró detención de la maduración a nivel de espermatozoides primarios con espermatogonias presentes en la mayoría de los túbulos. La detención de la maduración se encontró acompañada de celularidad uniformemente disminuida. Las células de Leydig presentaron un aspecto normal y la membrana basal no estaba engrosada. Estos hallazgos coexistían con severa oligospermia de 0-3 millones/ml. En cambio, en los pacientes trasplantados, evaluados a partir del sexto mes postrasplante y todos ellos en tratamiento con azatioprina y prednisona, se encontró una espermatogénesis y maduración normal en casi todos los túbulos estudiados sin alteraciones a otros niveles. Los seminogramas de estos pacientes mostraron cifras de 60-80 millones/ml en el 87% de los mismos. Sin embargo, aunque el estudio de Phadke muestra recuperación de la fertilidad después del trasplante, otros estudios encuentran también casos de persistencia de la infertilidad a pesar del buen funcionamiento del injerto<sup>5</sup>. Esto apoyaría la hipótesis de que es la interrelación de varios factores, no sólo el descenso de la uremia, lo que condiciona la favorable o desfavorable evolución de la fertilidad potencial del paciente trasplantado.

La efectividad de la diálisis frente al trasplante en revertir el dono urémico sobre la fertilidad se ha mostrado menor, ya que no induce mejoría significativa en aspectos tales como la disminución de la libido, la disfunción eréctil o las alteraciones que repercuten en la fertilidad; mientras que el trasplante, particularmente en los hombres jóvenes, puede mejorar significativamente la libido y la función de las células de Leydig, como se demuestra por la elevación de la testosterona y la disminución de los niveles previos de LH.

El efecto sobre la espermatogénesis es sin embargo más variable. La recuperación de la espermatogénesis posiblemente está relacionada con la mayor o menor severidad de la afectación de las células germinales antes del trasplante, reflejado en el nivel de elevación de FSH, que puede ser de utilidad como factor indicador de pronóstico en la posible recuperación de la fertilidad.

Como ya se evaluó anteriormente, los cambios en el régimen de inmunosupresión no parecen influir decisivamente en la fertilidad, a las dosis habitualmente utilizadas, por lo que los protocolos de tratamiento de estos pacientes no difieren en gran medida de los que se emplean en otras situaciones.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. HOLDSWORTH, SR; DE KRETZER, DM, Y ATKINS, RC: A comparison of hemodialysis and transplantation in reversing the uremic disturbance of male reproductive function. *Cli. Nephrol.*, 10: 146, 1978.
2. HABERMAN, J; KARWA, G; GREENSTEIN, SM; SOBERMAN, R; GLICKLICH, D; TELLIS, V, Y MELMAN, A: Male fertility in cyclosporine-treated renal transplant patients. *J. Urol.*, 145: 294, 1991.
3. NETTO, NR; PRECORARO, G, Y SABBAGA E: Spermatogenesis before and after renal transplant. *Int. J. Fertil.*, 25: 131, 1980.
4. NAKAMURA, H; TAKAO, M, Y NAGAKURA K: Testicular histology in patients receiving renal transplantation. *Transplant. Proc.*, 19: 2240, 1987.
5. LINGARDH, G; ANDERSON, L, Y OSTERMAN, O: Fertility in men after renal transplantation. *Acta Chir. Scand.*, 140: 494, 1971.
6. HANDELSMAN DJ, MCDOWELL IFW, TILLER DJ ET AL: Testicular function after renal transplantation: comparison of cyclosporin A with azathioprine and prednisone combination regimens. *Clin. Nephrol.*, 1984; 22: 144.
7. BAUMGARTEB SR, LINDSAY GK, WISE GJ ET AL: Fertility problems in the renal transplant patient. *J. Urol.*, 1977; 118: 991.
8. MENDOZA C, CARRERAS E, RUIZ E, ORTEGA E, HERVÁS J, OSORIO C. Eje hipotálamo-hipófisis-gónadas en individuos con insuficiencia renal crónica y sometidos a hemodiálisis. *Rev Esp Fisiol* 1985; 41: 443-446.
9. LIM VS. Reproductive function in patients with renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis* 1987; 9: 363-367.
10. HANDELSMAN DJ. Hypothalamic-Pituitary Gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. *End Rev* 1985;6: 151-182.
11. HOLDSWORTH SR, ATKINS RC, KRETZER DM ET AL: The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. *N Engl J Med*, 1977; 296: 1245.
12. R.RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, F.J., BURGOS REVILLA, V, GOMEZ DOSANTOS Y COL.: Alteraciones endocrinas y disfunción sexual en trasplante renal y hemodiálisis: Estudio comparativo. *ACTAS UROL. ESP.* 1996. Sept. 20 (8). P696-701.
13. MITCHELL R, SCHAEFER F, MORRIS ID ET AL: Elevated serum immunoreactive inhibin levels in peripubertal boys with chronic renal failure. *Clin. Endocr.* 1993; 39:27.
14. VELDHUIS JD, WILKOWSKI MJ, ZWART AD ET AL: Evidence for attenuation of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) impulse strength with preservation of GnRH pulse frequency in men with chronic renal failure. *J. Clin Endocr Met.* 1993; 76: 648.
15. HANDELSMAN, DJ, Y DONG, Q: Hypothalamic-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 22 (1), 1993.
16. Alteraciones del eje hipofisario-gonadal en la insuficiencia renal crónica y después del trasplante renal. *An Med Interna.* 1991. Dec. 8 (12). P 58794.
17. LIM, VS, Y FANG VS; Gonadal dysfunction in uremic men. A study of the hypothalamo-pituitary testicular axis before and after renal transplantation. *Amer. J. Med.* 58: 655, 1975.

18. HANDELSMAN, DJ; RALEC, VL, Y TYTLER, DJ: Testicular function after renal transplantation. *Clin. Endocrinol.*, 14: 527. 1981.
19. PROCCI WR, MARTIN DJ: Effect of maintenance hemodialysis on male sexual performance. *J. Nervous and mental diseases*, 1985; 173: 366.
20. SCHOVER LR, NOVICK AC, STEINMULLER DR ET AL: Sexuality, fertility and renal transplantation; a survey of survivors. & *Sex & Marital Therapy*, 1990; 16: 3.
21. MANCINI, RE; LAVIERI, JC; MULLER, F; ANDRADA, JA, Y SARACENI, DJ: Effect of prednisolone upon normal and pathologic human spermatogenesis. *Fertil Steril*, 17: 500, 1966.
22. PHADKE, AG; MACKINNON, KJ, Y DOSSETOR JB: Male fertility in uremia: Restoration by renal allografts. *Canad Med. Ass. J.* 102: 607, 1970.