

# Efecto de la paratiroidectomía subtotal sobre la respuesta a la eritropoyetina humana recombinante

F. Caravaca, J. J. Cubero, A. L. M. de Francisco\*, M. Arrobas, J. L. Pizarro y E. Sánchez-Casado  
S. Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz. \*S. Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

## RESUMEN

Aunque el hiperparatiroidismo secundario ha sido implicado como un factor favorecedor de la anemia secundaria a la insuficiencia renal crónica, pocos estudios han encontrado una relación entre la respuesta a la eritropoyetina humana recombinante (EPO) y la parathormona (PTH). Se describe el caso de dos pacientes en hemodiálisis crónica que estaban siendo tratados con EPO, alcanzando hematocritos del 30 % con dosis de 225-300 U/kg/semana, respectivamente. Presentaban un hiperparatiroidismo severo demostrado clínicamente y bioquímicamente. La histología en ambos casos demostró una osteítis fibrosa severa. Tras la paratiroidectomía se observó un mejor control de las cifras hematológicas, que obligó a una reducción de hasta un 80 % de la dosis previa a la intervención.

En conclusión, el hiperparatiroidismo con osteítis fibrosa severa puede ser causa de resistencia parcial a la EPO. Su control puede ahorrar importantes cantidades de esta medicación.

Palabras clave: **Anemia. Eritropoyetina. Hiperparatiroidismo. Insuficiencia renal crónica.**

## EFFECT OF SUBTOTAL PARATHYROIDECTOMY ON THE RESPONSE TO HUMAN RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN

### SUMMARY

In spite of the secondary hyperparathyroidism has been incriminated as a negative predictor of the anemia secondary to chronic renal failure, very few studies have observed a significantly negative effect on the response to recombinant human erythropoietin (EPO). We described the cases of 2 patients on chronic hemodialysis, who were being treated with EPO and a satisfactory response was elicited with doses of 225-300 U/kg/weekly. Both patients presented a clinical and biochemical picture of severe hyperparathyroidism. The bone biopsies showed an osteitis fibrosa with severe peritrabecular and medullary fibrosis. After parathyroidectomy, a significant improvement of the hematological response was observed in both patients, reducing the EPO requirements up to 80 % of the previous parathyroidectomy doses. These two cases illustrate how the control of a severe hyperparathyroidism with demonstrated osteitis fibrosa can result in a significant saving of EPO.

Key words: **Anemia. Chronic renal failure. Erythropoietin. Hyperparathyroidism.**

Correspondencia: Dr. F. Caravaca.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Infanta Cristina.  
Avda. de Elvas, s/n.  
06080 Badajoz.

## Introducción

La eritropoyetina humana recombinante (EPO) es un excelente tratamiento para la anemia secundaria a la insuficiencia renal. La gran mayoría de los pacientes tratados responde de una forma espectacular, existiendo una pequeña proporción de ellos en los que la respuesta es más débil, necesitan unas dosis superiores o no responden en absoluto. Entre las causas de esta resistencia a la EPO se ha citado el hiperparatiroidismo, aunque entre los autores existe gran controversia sobre su importancia<sup>1-7</sup>.

Se describe el caso de dos pacientes con hiperparatiroidismo severo que estaban recibiendo tratamiento con EPO y se analiza la respuesta hematológica y los requerimientos de EPO tras la paratiroidectomía.

## Descripción clínica

### Caso núm. 1

Mujer de cuarenta y cinco años, diagnosticada de insuficiencia renal terminal por glomerulonefritis crónica en programa de hemodiálisis periódica desde agosto de 1987. Los principales problemas desde su inclusión fueron la presencia de un hiperparatiroidismo secundario severo y una anemia con importantes requerimientos transfusionales. En los estudios realizados destacaba un mal control del P, una elevación muy importante de la fosfatasa alcalina, un mapa óseo con signos de hiperparatiroidismo y una PTH intacta de 1.090 pg/l (Allegro, Nichols Institute, normal < 55 pg/ml).

Comienza tratamiento con EPO a dosis de 150 U/kg/semana. La ferritina sérica era de 760 µg/l; la saturación de transferrina, del 45 %, y el aluminio sérico, de 76 µg/l. Las dosis se fueron aumentando, según protocolo de nuestra unidad, a razón de 75 U/kg/semana a partir del tercer mes en tratamiento, para alcanzar una hemoglobina estable de 100 g/l (fig. 1).

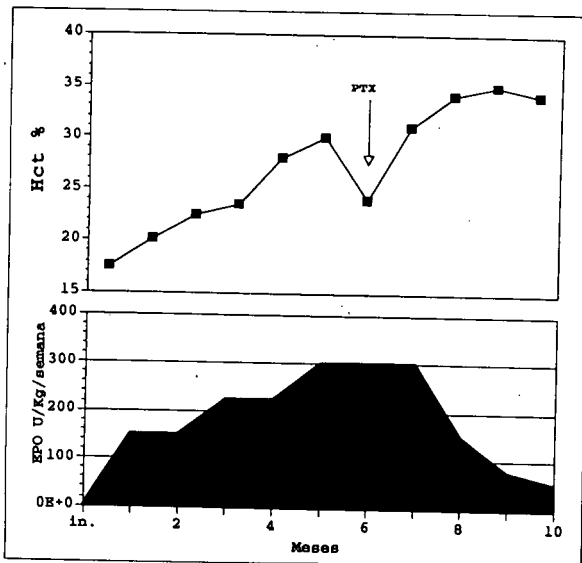


Fig. 1.—Variaciones del hematocrito y de las dosis de EPO en el paciente número 1.

Debido a la falta de control del hiperparatiroidismo, y previa realización de biopsia ósea, que mostró una osteítis fibrosa severa con una fibrosis peritrabecular del 53 % del volumen óseo y ausencia de aluminio (fig. 2), se realizó una paratiroidectomía subtotal seis meses después de haber comenzado el tratamiento con EPO. El control de la PTH poscirugía fue de 45 pg/ml. Tras la intervención hubo un ascenso significativo del Hct, que obligó a repetidas reducciones de la dosis de EPO (fig. 1). No se modificó la pauta de tratamiento con hierro oral que venía realizando la paciente, a pesar de lo cual se observó un marcado descenso de la ferritina sérica hasta cifras de 20 µg/l en los siguientes meses a la paratiroidectomía. La cifra de Al sérico fue de 59 µg/l.

### Caso núm. 2

Varón de treinta y cinco años, diagnosticado de insuficiencia renal crónica secundaria a hipoplasia renal derecha y riñón izquierdo con megauréter y reflujo vesicoureteral, en programa de hemodiálisis periódica desde mayo de 1988. Los principales problemas desde su inclusión derivaron de un hiperparatiroidismo severo, que ya había sido detectado antes de comenzar la diálisis, así como de una anemia severa. Presentaba importantes lesiones radiológicas óseas de hiperparatiroidismo y una PTH intacta de 1.204 pg/ml.

Comienza tratamiento con EPO a dosis de 150 U/kg/semana. El aluminio sérico era de 56 µg/l; la ferritina sérica, de 189 µg/l, y la saturación de transferrina, del 40 %. Las dosis fueron modificadas según el mismo protocolo de nuestra Unidad, con los resultados que se muestran en la figura 3.

Once meses después se realizó paratiroidectomía subtotal. Durante el acto quirúrgico se hizo biopsia de cresta iliaca, que mostró una osteítis fibrosa severa, con una fibrosis peritrabecular del 51 % del volumen óseo, sin demostrarse depósito de alu-



Fig. 2.—Biopsia ósea del paciente número 1. Se observa un volumen óseo trabecular aumentado de tipo inmaduro, con aumento de osteoblastos y osteoclastos, que participan en la actividad de la superficie. Hay una severa fibrosis medular. No se demostró depósito de Al. (Von Kossa, 50 x.)

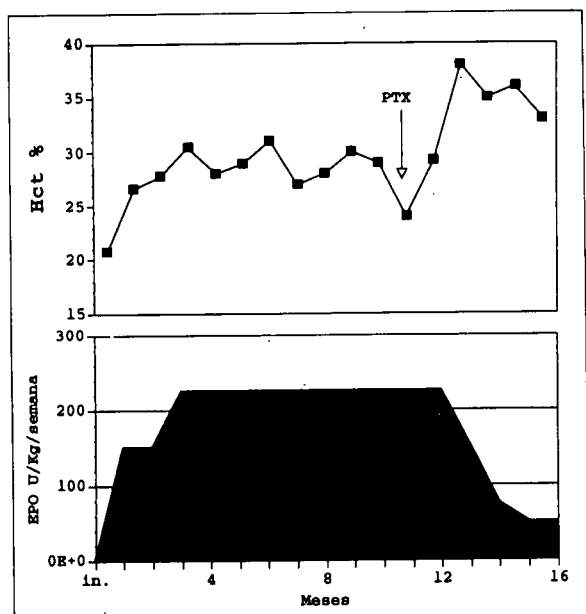


Fig. 3.—Variaciones del hematocrito y de las dosis de EPO en el paciente número 2.

minio. La PTH control poscirugía fue de 30 pg/ml. Un mes después de la intervención se observó un progresivo incremento del Hct, reduciéndose paulatinamente la dosis de EPO (fig. 3). No se modificó la pauta de tratamiento con hierro oral que el paciente venía realizando desde antes de ser tratado con EPO, observándose tras la paratiroidectomía un descenso acusado de la ferritina sérica, que obligó tres meses después a tratamiento férrico por vía parenteral. La concentración de Al sérico fue de 49 µg/l.

### Discusión

La parathormona (PTH) es una reconocida toxina endógena cuyos efectos pueden alcanzar el sistema hematopoyético<sup>8,9</sup>. Numerosos estudios clínicos en urémicos han demostrado cómo la paratiroidectomía<sup>10,11</sup> mejora significativamente la anemia de estos pacientes. Los mecanismos por los que la PTH es capaz de alterar la eritropoyesis también han sido extensamente investigados y se pueden resumir en un efecto inhibitorio sobre la unidad formadora de colonias eritroides (BFU-E)<sup>12</sup>, que curiosamente puede ser revertido por la acción de la eritropoyetina; un descenso de la vida media del hematíe por aumento de su fragilidad osmótica<sup>13</sup>; una reducción de la médula ósea roja por fibrosis<sup>14</sup> y, por último, una inhibición directa sobre la secreción o formación de eritropoyetina endógena, puesta de manifiesto por el incremento de sus niveles tras paratiroidectomía<sup>15</sup>. Con estos antecedentes hubiera sido de esperar que el hiperparatiroidismo fuera uno de los principales determinantes en la resistencia a

la eritropoyetina humana recombinante (EPO); sin embargo, pocos estudios han demostrado esto<sup>2</sup>, en contraste con los más numerosos que rechazan un efecto significativo de esta hormona sobre la eritropoyesis estimulada por EPO<sup>3-7</sup>.

Aunque a lo largo del tratamiento con EPO se suele observar un paulatino descenso de las necesidades de este fármaco para mantener respuestas hematológicas determinadas (dosis inducción/mantenimiento), la significativa reducción de las necesidades de EPO coincidentes con la paratiroidectomía en los dos pacientes descritos sugiere que la PTH sí tenía un efecto negativo sobre la eritropoyesis, aunque parcialmente compensado mediante unas dosis más elevadas.

Hay una serie de hechos que pueden explicar las controversias entre los resultados de los estudios realizados hasta la actualidad. La mayor parte de los trabajos sobre la respuesta a la EPO se basan en los resultados obtenidos en estudios caso-control multicéntricos, con grandes diferencias en las dosis administradas y en los que se analiza la respuesta inicial a la medicación<sup>4,6</sup>. Como anteriormente se ha citado, la inhibición que ejerce la PTH sobre el BFU-E puede ser revertida por la EPO, lo que es consistente tanto con los hallazgos de estos autores como con los nuestros, en donde una respuesta inicial favorable a la EPO fue observada. Por otro lado, es probable que, al igual que ocurre con otros órganos diana en los que la PTH ejerce sus efectos tóxicos, estos últimos no son significativos hasta que la alteración metabólica es muy severa, o quizá, en el caso del efecto de esta hormona sobre la eritropoyesis, hasta que la osteítis fibrosa es capaz de reducir significativamente la capacidad eritropoyética a través de una mielofibrosis<sup>14</sup>.

Es necesario comentar que existen algunas circunstancias que, indirectamente ligadas a un hiperparatiroidismo severo, podrían modificar la respuesta a la EPO. En primer lugar, el uso de analgésicos y de antiinflamatorios es más frecuente en pacientes con un hiperparatiroidismo sintomático, y podría ser un factor negativo en el control de la anemia a través de pérdidas hemorrágicas por vía digestiva. En segundo lugar, una gran parte de los pacientes con hiperparatiroidismo severo tiene un mal control del fósforo sérico, lo que obliga a la prescripción de grandes cantidades de quelantes. Un mayor aporte de sales de aluminio podría causar un cierto grado de resistencia a la EPO, bien por su efecto tóxico directo sobre la eritropoyesis o a través de una peor absorción del hierro<sup>16</sup>, siendo, por tanto, una circunstancia añadida al riesgo de sideropenia. En los dos pacientes descritos se observó una fase de intensa depleción de hierro, a pesar del tratamiento sustitutivo oral, pero en ambos casos coincidió con la vigorosa respuesta tras la paratiroidectomía, lo que sugiere que esta depleción fue consecuencia de la mejoría de la eritropoyesis.

En conclusión, el control del hiperparatiroidismo con fibrosis peritrabecular y medular severa se acompaña de una sustancial reducción de las necesidades de EPO, lo

que sugiere que este trastorno metabólico es causante de una reducción en la respuesta óptima a este fármaco.

### Bibliografía

1. Stivelman JC: Resistance to recombinant human erythropoietin: a real clinical entity? *Semin Nephrol*, 9 (Suppl. 2):S2-S11, 1989.
2. Rao DS, Mohini R, Michaels R y Shih MS: Hematopoietic response to erythropoietin: relationship to serum parathyroid hormone and serum and bone aluminum content. *Abstract Book Renal Bone Disease, Parathyroid Hormone and Vitamin D Meeting*. Singapore, p. 15, 1990.
3. Drüeke TB: Resistance to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 10 (Suppl. 2):24-39, 1990.
4. Fervenza F, Oliver DO, Ferman E y Winearls CG: Autonomous hyperparathyroidism does not cause resistance to rHuEPO. *Abstract Book EDTA-ERA Congress*. Göteborg, p. 199, 1989.
5. Grützmacher P, Ehmer B, Messinger D y Scigalla P: Effect of aluminum overload and hyperparathyroidism on bone marrow response to rHuEPO-therapy. *Abstract Book EDTA-ERA Congress*. Göteborg, p. 201, 1989.
6. Adamson JW, Egrie JC, Haley NR, Schneider GL, Sherrad DJ y Eschbach JW: Why do some hemodialysis patients need large doses of recombinant erythropoietin (Abstract). *Kidney Int*, 37:235, 1990.
7. Hollomby DJ, Muirhead N, Hodsman AB, Cordy PE y Slaughter D: The role of aluminum and PTH in erythropoietin resistance in hemodialysis patients (Abstract). *Kidney Int*, 37:301, 1990.
8. Massry SG: Pathogenesis of the anemia of uremia: role of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 24 (Suppl. 16):S204-S207, 1983.
9. Potasman I y Better OS: The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. *Nephron*, 33:229-231, 1983.
10. Barbour GL: Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure. *Arch Intern Med*, 139:889-890, 1977.
11. Zingraff J, Drüeke TB, Marie P, Koha Man P, Jungers P y Bordier P: Anemia and secondary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*, 138:1650-1652, 1978.
12. Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes PP y Massry SG: Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest*, 67:1263-1269, 1981.
13. Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaldelli M, Bristol G y Smith J: Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest*, 69:1017-1025, 1982.
14. Weinberg SG, Lubin A, Wiener SN, Deoras MP, Ghose MK y Koppelman RC: Myelofibrosis and renal osteodystrophy. *Am J Med*, 63:755-764, 1977.
15. Ureña P, Zingraff J, Losekann A, Eckardt KU, Rouillet JB, Dubost C, Drueke T y Kurtz A: Rise of erythropoietin in uremic patients after parathyroidectomy (Abstract). *Kidney Int*, 37:321, 1990.
16. Cannata JB, Olaizola I, Menéndez Rodríguez P, Alonso M y Díaz López JB: Reducir la intoxicación aluminica: un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología*, X (Supl. 3):120-125, 1990.