

## CASOS CLINICOS

# *Hiperparatiroidismo secundario como causa de resistencia al tratamiento con eritropoyetina: efecto de la paratiroidectomía*

M. Goicoechea, F. Gómez-Campderá, J. R. Polo\*, E. Verde, A. Tejedor, M. A. Ruiz, I. Vázquez y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología y \*Servicio de Cirugía General III. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

### RESUMEN

*Se describe el caso de una mujer de treinta y ocho años en hemodiálisis periódicas con hiperparatiroidismo secundario y síndrome anémico severo a pesar de estar recibiendo altas dosis de eritropoyetina humana recombinante (EPO): 240 U/kg/semana. A los seis meses de realizarse una paratiroidectomía total con autoimplante en el antebrazo, el hematócrito ascendió en más de diez puntos y las necesidades de EPO disminuyeron en un 50 %. Los niveles de ferritina no variaron de forma significativa a lo largo del seguimiento.*

*A propósito del caso se hace una revisión de las paratiroidectomías realizadas en nuestro hospital desde 1990, analizando la evolución de la anemia en siete pacientes que estaban recibiendo EPO antes de la paratiroidectomía. En todos, a los seis meses, existe un aumento de hematócrito, en cinco se disminuyeron las dosis de EPO y en dos no se modificaron.*

*La resistencia al tratamiento con EPO en pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario severo, cuando se han descartado otras causas, puede ser considerada como indicación de paratiroidectomía.*

**Palabras clave:** *Eritropoyetina. Hiperparatiroidismo secundario. Paratiroidectomía.*

### SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM AS A CAUSE OF EPO RESISTANCE: EFFECT OF PARATHYROIDECTOMY

### SUMMARY

*We report a 38 year old woman on chronic hemodialysis with secondary hyperparathyroidism (HPT) and severe anemia in spite of receiving high doses (240 U/kg/week) of recombinant human erythropoietin (EPO). After total parathyroidectomy with autoimplant in the forearm, a significant improvement of the hematology*

---

Recibido: 21-IV-94.  
En versión definitiva: 1-XII-94.  
Aceptado: 1-XII-94.

Correspondencia: M. Goicoechea Diezhandino.  
Servicio de Nefrología.  
H. G. Universitario Gregorio Marañón.  
C/ Dr. Esquerdo, 46.  
28007 Madrid.

gical response was observed, halving EPO requirements and increasing hematocrit level by ten points from the pre-parathyroidectomy values (fig. 1).

The evolution of hematological response to EPO in seven parathyroidectomized patients was studied retrospectively. Six-months after parathyroidectomy, it was necessary to decrease EPO doses in five of these patients, while in the other two patients the EPO doses remained unchanged. In all patients, the hematocrit value increased after parathyroidectomy (fig. 3). The resistance to EPO treatment in hemodialysis patients with severe HPT may be considered as an indication for parathyroidectomy.

Key words: **Erythropoietin. Secondary Hyperparathyroidism. Parathyroidectomy.**

**Introducción**

La anemia es una de las causas más frecuentes de sintomatología entre los pacientes en hemodiálisis (HD). La introducción de la eritropoyetina humana recombinante (EPO) en el tratamiento de la anemia en estos pacientes ha supuesto el avance más importante desde el comienzo del tratamiento sustitutivo renal, mejorando significativamente la calidad de vida de estos enfermos<sup>1-3</sup>. Los resultados han sido excelentes, estimándose que el 95-98 % de los enfermos responden al tratamiento con EPO, pero existe un pequeño porcentaje que no responden o lo hacen de forma defectuosa<sup>4-6</sup>. Entre las causas de esta resistencia a la EPO, una ampliamente reconocida es la existencia de un hiperparatiroidismo secundario (HPT) severo, aunque entre los autores existe gran controversia sobre su importancia<sup>7-10</sup>.

Se describe el caso de una paciente en HD con HPT severo que estaba recibiendo tratamiento con dosis altas de EPO sin obtener respuesta, reflejando su evolución tras la paratiroidectomía (PTX). A propósito del caso se revisa la influencia sobre la anemia de la PTX total con autoimplante en nuestro centro desde 1990, en pacientes que estaban recibiendo, previamente a la PTX, tratamiento con EPO.

**Caso clínico**

Mujer de 38 años, diagnosticada de insuficiencia renal terminal por glomerulonefritis membrano-proliferativa en programa de HD desde junio de 1981.

Los principales problemas desde su inclusión en HD derivaron de un hiperparatiroidismo secundario sin respuesta a calcitriol oral y quelantes de fósforo y síndrome anémico severo.

Inició tratamiento con EPO en septiembre de 1989 con dosis iniciales de 120 U/kg/semana por vía i.v.,

aumentando posteriormente cada dos semanas la dosis para conseguir unos niveles de Hgb alrededor de 10 g/dl y posteriormente pasar a dosis de mantenimiento. Inicialmente se obtuvo buena respuesta con dosis de 240 U/kg/semana, consiguiendo hematocritos (Htcos) superiores al 30 % al año de iniciar el tratamiento. Pero a partir de los dos años de tratamiento, y a pesar de aumentar las dosis hasta las iniciales, no conseguimos obtener Htcos por encima del 25 % (fig. 1), estando la paciente muy sintomática y requiriendo transfusiones periódicas (fig. 1). Excepto la presencia de menstruaciones de intensa cuantía, no existía ningún otro foco evidente de sangrado activo

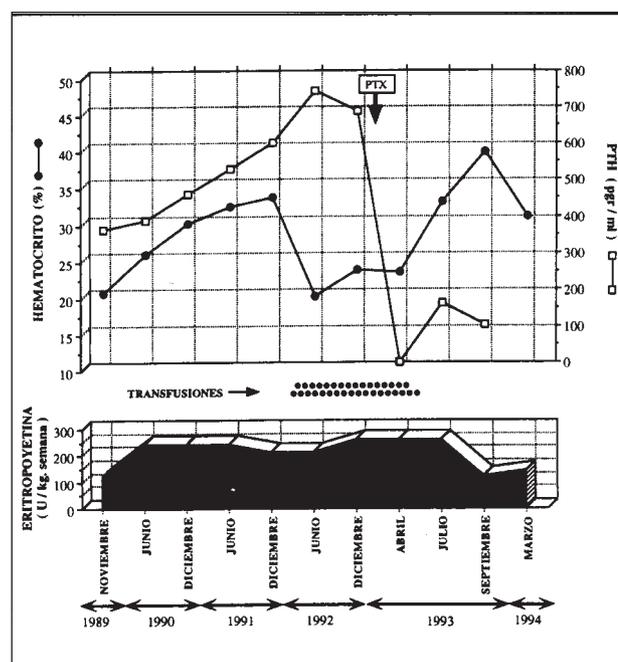


Fig. 1.—Valores de Htco (%) y PTH (pg/ml) desde el inicio del tratamiento con EPO hasta un año después de la PTX. Necesidades de EPO (U/kg/semana) antes y después de la PTX.

que justificara la anemia. Tampoco existían datos de hemólisis.

La ferritina inicial era de 20 µg/l, requiriendo desde el principio tratamiento con hierro i.v. Inicialmente se administró una ampolla semanal de gluconato férrico (62,5 mg) intravenoso, alcanzando al año y medio unos valores de ferritina de 426 µg/l. Posteriormente, la pauta de ferroterapia seguida fue de una ampolla intravenosa semanal, quincenal o mensual, según niveles de ferritina. Cuando la respuesta a la EPO era menor, con Htcos alrededor del 20 %, los valores de ferritina eran de 276 µg/l y se mantuvieron posteriormente, en todo momento, entre 100-150 µg/l.

Con respecto a su HPT, inicialmente, cuando se empezó el tratamiento con EPO, los valores de PTH intacta (Allegro, Nichols Institute, normal 10-60 pg/ml) estaban por debajo de 400 pg/ml, ascendiendo progresivamente hasta valores máximos de 768 pg/ml. La PTH alcanzó los valores más altos cuando la anemia era más intensa y no había respuesta a la EPO (fig. 1).

Análíticamente, en este momento de la evolución destacaba un mal control de fósforo (P = 7,3 mg/dl), calcio total, 10,6 mg/dl; calcio iónico, 2,2 mEq/l, y fosfatasa alcalina de 331 U/l. Estaba en tratamiento con quelantes de fósforo (carbonato cálcico 6 g orales diarios) y calcitriol, 0,25 µg/cuatro veces en semana. Clínicamente los dolores óseos eran cada vez más frecuentes e invalidantes y en el estudio radiológico óseo existían signos de reabsorción subperióstica importante en falanges, cráneo y pubis, e importantes calcificaciones vasculares.

En julio/92, cuando la anemia era más sintomática, con Htcos que no superaban el 20 %, la paciente presentó un cuadro de malestar general, anorexia, menores ganancias de peso interdialíticas, ascitis y molestias gástricas, ingresándose para su estudio. Se realizaron diferentes pruebas diagnósticas: ecografía y TAC abdominal, donde se encontró un engrosamiento patológico de la mucosa gástrica, con alguna adenopatía lateroaórtica y ascitis; endoscopia que confirmó una hiperplasia de la mucosa antral y duodenal tomándose biopsias; y paracentesis diagnóstica. El análisis del líquido ascítico mostró unos linfocitos grandes patológicos, con cromatina grumosa y citoplasma amplio basófilo sospechosos de linfoma. La biopsia gástrica mostró signos de hiperplasia foveolar con alteraciones en la arquitectura de las criptas sin fenómenos de inflamación, displasia o malignidad. Ante la sospecha diagnóstica de un linfoma que podría justificar la resistencia a la EPO, se llegó a realizar una laparotomía exploradora, sin encontrarse en ninguna de las biopsias realizadas (ganglionares, gástrica, hepática y de

epiplón) la existencia del mismo ni de otro proceso tumoral.

Se descartó, por tanto, la existencia de un proceso tumoral. Sin embargo, la paciente continuó anémica, a pesar de altas dosis de EPO, sin que su estado general mejorara y con mal control de su HPT, lo que nos condujo a la realización de PTX total con autoimplante en marzo de 1993. Se extirparon cuatro glándulas, autoimplantándose 8-10 fragmentos en cara anterior de antebrazo, en un bolsillo muscular a nivel del supinador largo. El peso de las cuatro glándulas extirpadas fue de 2.800 mg y la anatomía patológica mostró una hiperplasia nodular.

Tras la PTX, el Htco empezó a aumentar progresivamente, llegando hasta valores cercanos al 40 %, disminuyendo las necesidades de EPO en más de un 50 %. Los niveles de PTH postcirugía descendieron a 19 pg/ml (fig. 1) y la sintomatología ósea y general desapareció. Los niveles de ferritina tras la PTX no variaron significativamente con respecto a los previos, manteniéndose entre 100-150 µg/l. La paciente siguió presentando tras la PTX menstruaciones irregulares y cuantiosas.

## Revisión de otros casos

A propósito de este caso revisamos retrospectivamente los 16 pacientes sometidos a PTX total con autoimplante en nuestro hospital desde el año 1990, evaluando dosis de EPO, Htco y niveles de ferritina a los seis meses de la cirugía. De estos 16 pacientes, siete estaban en tratamiento con EPO antes de la PTX (cinco por vía i.v. y dos por vía subcutánea).

De los siete pacientes en tratamiento con EPO previamente a la PTX, todos tenían un Htco mayor que el previo a los seis meses de la cirugía y en cinco de ellos se había reducido la dosis entre un 30-50 %, no modificándose en los otros dos (fig. 2). No encontramos diferencias entre los niveles de ferritina sérica antes y después de la PTX ni hubo modificaciones en la pauta de ferroterapia.

Los niveles séricos de PTH previos a la PTX en estos siete pacientes fueron de  $1.009 \pm 287$  pg/ml ( $X \pm DE$ ), (rango: 1.317-587) y a los seis meses de la misma de  $84,6 \pm 83$  pg/ml (rango: 10-244).

## Discusión

El HPT tiene un efecto negativo sobre la respuesta a la EPO. Se han propuesto diferentes mecanismos por los que la PTH puede frenar la respuesta a la EPO: inhibición directa de la eritropoyesis, inducción

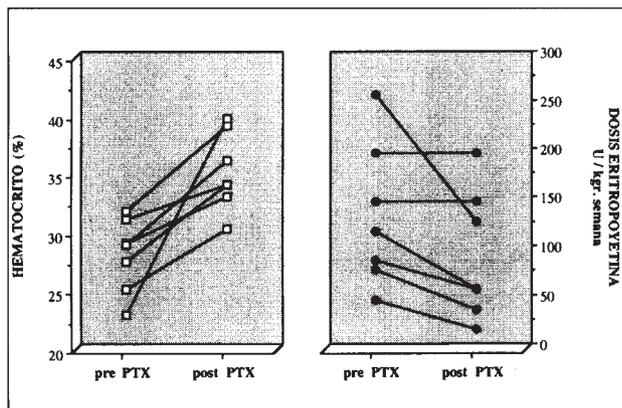


Fig. 2.—Variaciones del Htco. y las dosis de EPO antes y a los seis meses de la PTX en 7 pacientes paratiroidectomizados en nuestro centro.

de fibrosis medular con anulación de tejido eritropoyético y una inhibición directa en la síntesis de eritropoyetina e incluso un efecto tóxico directo sobre el hematíe <sup>10-13</sup>. Analizando estos efectos podríamos pensar que el HPT es uno de los principales factores que van a intervenir en la aparición de resistencia a la EPO, pero los estudios clínicos no lo avalan y la mayoría conceden al HPT un valor secundario entre los factores responsables de dicha resistencia <sup>6,9</sup>.

Lo que sí está demostrado es que aunque el HPT no se considere como uno de los principales responsables de la resistencia a la EPO, la realización de PTX en pacientes con HPT severo mejora la anemia, aumenta los niveles de eritropoyetina endógena y disminuye las necesidades de EPO <sup>14-17</sup>.

Comentamos el caso de una paciente con síndrome anémico severo que inicialmente presenta una buena respuesta a la EPO, pero tras un año de tratamiento, y coincidiendo con clínica y analítica de un HPT severo, no conseguimos mejorar su anemia (Htcos menores del 25 %) a pesar de altas dosis de EPO, requiriendo transfusiones continuas. Tras la PTX y en un período breve de seis meses, el Htco aumentó más de diez puntos, teniendo que reducir las dosis de EPO más de un 50 % sin modificaciones en la ferroterapia. Aunque no disponemos de biopsia ósea para confirmar el grado severo de HPT y atribuir la recuperación de la anemia a la mejoría del cuadro óseo, la evolución y la relación en el tiempo entre la PTX y el aumento de Htco, disminuyendo de forma importante las necesidades de EPO, parecen confirmarlo.

Además revisamos siete pacientes paratiroidectomizados en nuestro hospital que recibían tratamiento con EPO, comprobando que en todos ellos existe mejoría de la anemia, no variando o disminuyendo

las dosis de EPO (fig. 2) tras el descenso importante de los niveles de PTH con la PTX.

Existen otras causas de baja respuesta a la EPO, entre las cuales la más frecuente es la existencia de ferropenia. Nuestra paciente siempre estuvo en tratamiento con hierro intravenoso semanal, quincenal o mensual según los niveles de ferritina para mantener buenos depósitos férricos antes y después de la PTX. Otra causa de resistencia a la EPO que debemos destacar es la toxicidad por aluminio, el cual tiene un efecto tóxico directo sobre la eritropoyesis <sup>18-20</sup>. En el caso de nuestra paciente no había datos para pensar en una intoxicación aluminica y la evolución clínica y bioquímica tras la PTX fue la de un HPT severo. Otras causas que se asocian con bajas respuestas al tratamiento con EPO son la existencia de procesos crónicos, infecciones y tumores. En nuestro caso, la anemia severa junto con un síndrome constitucional, ascitis y dolor abdominal, nos hizo sospechar la existencia de un proceso neoplásico, llegándose a realizar una laparotomía exploradora para descartarlo. No se encontró ningún proceso tumoral, desapareciendo la clínica abdominal. La sintomatología general de la enferma sólo desapareció tras la PTX, al corregirse el síndrome anémico.

Podemos concluir que el HPT puede ser un factor responsable de la resistencia a la EPO en muchos pacientes. En algunos de éstos con anemia refractaria al tratamiento, cuando se han descartado otras posibles causas de resistencia y existe un HPT severo (con hipercalcemia, mal control del producto calcio-fósforo y/o calcificaciones extraesqueléticas y signos óseos de osteodistrofia renal), la escasa respuesta a la EPO podría ser considerada como indicación de PTX.

## Bibliografía

1. Eschbach Jy Adamson J Recombinant human erythropoietin: implication for nephrology. *Am JKid Dis* 11:203-209, 1988.
2. Eschbach JW: Erythropoietin: the promise and the facts. *Kidney Int* 45, suppl 44:S70-S76, 1994.
3. Valderrábano F, Moreno F y Aracil FJ: A controlled study on the effect of erythropoietin on the quality of life of elderly haemodialysis patients (abstract). *JAm Soc Nephrol* 3:432, 1992.
4. Eschbach J, Downing M, Egrie Jy Adamson J USA multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin (Amgen). *Contrib Nephrol* 76:160-165, 1989
5. Stivelman JC: Resistance to recombinant human erythropoietin therapy: a real clinical entity? *Semin Nephrol* 9, Suppl 2:8-11, 1989.
6. Drüeke T: Resistance to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Am JNephrol* 10 (suppl 2):34-39, 1990.
7. Lorenzo V y Hernández D: Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. *Nefrología*, XII, supl 1:1-5, 1992.

8. Barbour GL: Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 139:889-890, 1977.
9. Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes P y Massry S: Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 67:1263-1269, 1981.
10. Fervenza F, Oliver DO, Ferman E y Winearls CG: Autonomous hyperparathyroidism does not cause resistance to rhuEPO. *Abstract Book EDTA-ERA Congress*. Goteborg, p. 199, 1989.
11. McGonigle RJS, Wallin JD, Husserl F, Deftos LJ, Rice JC, O'Neill WJ y Fisher JW: Potential role of parathyroid hormone as an inhibitor of erythropoiesis in the anemia of renal failure. *J Lab Clin Med* 104:1016-1026, 1984.
12. Weinberg SG, Lubin A, Wiener SN, Deoras MP, Ghose MK y Kopelman RC: Myelofibrosis and renal osteodystrophy. *Am J Med* 63:755-764, 1977.
13. Ureña P, Zingraff J, Losekann A, Eckardt KU, Roullet JB, Dubost C, Drüeke T y Kurtz A: Rise of erythropoietin in uremic patients after parathyroidectomy (Abstract). *Kidney Int* 37:321, 1990.
14. Washio M, Iseki K, Oh Y, Nakamoto M, Fujimi S, Onoyama K y Fujishima M: Transient increase of serum erythropoietin (EPO) after subtotal parathyroidectomy (PTX) in patients (PTS) with chronic hemodialysis (HD). *Kidney Int* 37:285, 1990.
15. Caravaca F, Cubero J, De Francisco ALM, Arrobas M, Pizarro JL y Sánchez-Casado E: Efecto de la paratiroidectomía subtotal sobre la respuesta a la eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología* XII, supl 1:69-72, 1992.
16. Ureña P, Eckardt KU, Sarfati E, Zingraff J, Zins B, Roullet JB, Roland E, Drüeke T y Kurtz A: Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Nephron*, 59:384-393, 1991.
17. Barbour GL: Effect of parathyroidectomy on anemia in renal failure. *Arch Intern Med*, 139:889-891, 1979.
18. Shasha SM, Better OS, Winaver J, Chaimovitz C, Barzilai A y Eriik D: Improvement in the anemia of hemodialyzed patients following subtotal parathyroidectomy. Evidence for the role of secondary hyperparathyroidism in the etiology of the anemia of chronic renal failure. *Isr J Med Sci* 14:328-332, 1978.
19. Bia M, Cooper K, Schnall S, Duffy T, Hendler E, Malluche H y Solomon L: Aluminum induced anemia: Pathogenesis and treatment in patients on chronic renal failure. *Kidney Int* 36:852-858, 1989.
20. Grutmacher P, Ehmer B, Messinger D y Scigalla P: Effect of aluminum overload and hyperparathyroidism on bone marrow response on recombinant human erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 4:474-478, 1989.