

El control del hiperparatiroidismo secundario con calcitriol intravenoso mejora la anemia y disminuye las necesidades de eritropoyetina (EPO)

M. Goicoechea*, M. I. Vázquez*, M. A. Ruiz*, F. Gómez-Campderá, R. Pérez-García y F. Valderrábano
Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón y *Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo.

RESUMEN

En casos de hiperparatiroidismo severo, la anemia mejora tras la paratiroidectomía. Con este estudio nos planteamos ver la influencia del tratamiento con calcitriol intravenoso sobre la anemia en 28 pacientes en hemodiálisis. Los pacientes presentaban un hiperparatiroidismo moderado-severo (media PTH: $811,6 \pm 327$) y fueron tratados con $2 \mu\text{g}$ posthemodiálisis de calcitriol intravenoso. El período de seguimiento fue de 12 meses. Veintiún enfermos estaban recibiendo EPO inicialmente y 7 no. Veinticuatro enfermos recibían hierro en la forma oral o intravenosa. Las dosis de EPO y de hierro se modificaron a lo largo del seguimiento para mantener un Htco igual o superior al 30% y unos niveles de ferritina $> 150 \text{ ng/ml}$, respectivamente.

Medimos PTH, fosfatasa alcalina, hematocrito, hemoglobina, VCM y ferritina inicialmente y a los 3 y 12 meses de tratamiento con calcitriol intravenoso.

El hematocrito y la hemoglobina aumentan a los 3 y 12 meses de tratamiento con CI de forma significativa (Htco: de $31,9 \pm 4,8$ a $34,9 \pm 4,7$ y $34,7 \pm 4,8$) (Hgb: de $10,7 \pm 1,7$ a $11,7 \pm 1,7$ y $11,7 \pm 1,5$) ($p < 0,01$), no modificándose la dosis de EPO ni los niveles de ferritina.

Al dividir a los pacientes según la respuesta del hiperparatiroidismo al tratamiento con calcitriol intravenoso, observamos que en los pacientes respondedores ($n = 22$) (pacientes en los que la PTH disminuye en más de un 25% tras el tratamiento) el hematocrito (de $31,7 \pm 4,2$ a $35,2$ y $36,3 \pm 4,9$) y la hemoglobina (de $10,6 \pm 1,5$ a $11,8 \pm 1,5$ y $12,2 \pm 1,5$) aumentan significativamente ($p < 0,001$) a los 3 y 12 meses del tratamiento, mientras que esto no se demuestra en el grupo de pacientes no respondedores ($n = 9$).

No encontramos una correlación directa entre el descenso de la PTH y las necesidades de EPO (expresada como la relación entre la dosis de EPO administrada y el hematocrito alcanzado) en el grupo de los pacientes respondedores ($r = 0,26$), pero sí en los no respondedores ($r = -0,799$, $p < 0,05$).

El tratamiento con calcitriol intravenoso en pacientes en hemodiálisis, al controlar el hiperparatiroidismo secundario, mejora la anemia, disminuyendo las necesidades de eritropoyetina. Son necesarios estudios con mayor número de enfermos para demostrar el probable efecto directo inhibitorio de la PTH sobre la eritropoyesis.

Palabras clave: **Hiperparatiroidismo secundario. Anemia. Calcitriol intravenoso. Eritropoyetina. Parathormona.**

Recibido: 25-X-96.
En versión definitiva: 14-IV-97.
Aceptado: 21-IV-97.

Correspondencia: Dra. M. Goicoechea Diezhandino.
S. de Nefrología.
HGU Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

THE CONTROL OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM WITH INTRAVENOUS CALCITRIOL IMPROVES THE ANEMIA AND DECREASES THE REQUIREMENTS OF ERYTHROPOIETIN

SUMMARY

In hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism, the anemia is improved with parathyroidectomy. The aim of this study was to analyze the influence of treatment with intravenous calcitriol in the evolution of anemia and the requirements for erythropoietin (EPO). We studied 28 hemodialysis patients with moderate to severe hyperparathyroidism (mean iPTH: 811.6 ± 327 pg/ml). The patients receive $2 \mu\text{g}$ of intravenous calcitriol after hemodialysis ($6 \mu\text{g}/\text{weekly}$). The follow-up time was three months.

Twenty one of 28 patients received initially EPO treatment. The patients received oral iron or intravenous iron dextran therapy. The scheme of treatment was not changed during the follow-up period.

iPTH, alkaline phosphatase, hematocrit, hemoglobin and ferritin levels were measured pre-treatment and three months after starting intravenous calcitriol therapy.

After 3 months with intravenous calcitriol therapy, the hematocrit and hemoglobin increased significantly (from 31.9 ± 4.8 to 34.9 ± 4.7 and from 10.7 ± 1.7 to 11.7 ± 1.5 , respectively) ($p < 0.001$). The EPO requirements and ferritin levels did not change during this period.

We divided the patients into two defined groups in relation to the response to intravenous calcitriol treatment: responders (iPTH decreased after intravenous calcitriol) and non responders (iPTH did not decrease). In the responder group ($n = 22$), hematocrit and hemoglobin rose significantly after reduction in secondary hyperparathyroidism ($p < 0.001$ respectively). The hematocrit and hemoglobin did not change in the non responder group.

The direct relationship between the decrease in iPTH and the improvement of anemia, suggests that an increase in iPTH may directly inhibit erythropoiesis.

In hemodialysis patients, the anemia and the requirements for EPO improve with the control of secondary hyperparathyroidism with intravenous calcitriol.

Key words: Secondary hyperparathyroidism. Anemia. Intravenous calcitriol. Erythropoietin. Parathormone.

INTRODUCCION

La anemia en la IRC contribuye de forma importante a aumentar la morbilidad de los pacientes en diálisis^{1,2}. La anemia es multifactorial, pero la causa más importante es la deficiencia de secreción de eritropoyetina³. La eritropoyetina humana recombinantes (EPO) corrige la anemia en la mayoría de los enfermos. Sin embargo, en algunos se requieren grandes dosis para lograr un hematocrito (Htco) adecuado: pacientes resistentes a la EPO, y en otros (< 5%) el Htco no aumenta tras la administración de la EPO: pacientes no respondedores⁴⁻⁷.

Esta resistencia a la EPO se ha relacionado con múltiples factores: ferropenia, intoxicación por aluminio, enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas e hiperparatiroidismo secundario (HPT) severo⁸⁻¹⁴.

El tratamiento del HPT en los enfermos en diálisis ha mejorado considerablemente tras la introducción de los derivados intravenosos de la vitamina D. Ya ha sido demostrado que tras la paratiroidectomía existe una mejora del Htco y una mejora en la respuesta a la EPO¹⁵⁻¹⁹. Puesto que el calcitriol intravenoso (CI) en muchos casos mejora el HPT y evita la paratiroidectomía, también debería mejorar la respuesta a la EPO y la anemia en los pacientes en diálisis.

El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia del tratamiento con CI en la anemia de los enfermos en diálisis.

MATERIAL Y METODOS

Se estudian 28 pacientes con una edad media de $55,5 \pm 17$ años (media \pm DE) que llevaban un tiem-

po medio en hemodiálisis de $82,6 \pm 61$ meses. La etiología de la insuficiencia renal crónica era: en 5 enfermos, glomerulonefritis; en 10, nefropatía intersticial; en 3, nefropatía vascular; en 3, nefropatía diabética; en 2, enfermedad poliquística, y en 5 nefropatía no filiada.

Todos los pacientes presentaban hiperparatiroidismo secundario moderado-severo (PTH: $811,6 \pm 327$) (media \pm DE) y recibieron inicialmente 2 μg /posthemodiálisis de CI. La dosis de CI se fue modificando en función del descenso de PTH y los niveles de calcio y fósforo. Como quelantes del fósforo se usó carbonato cálcico e hidróxido de aluminio.

En todos los enfermos, los niveles séricos de aluminio fueron menores de 60 $\mu\text{g/l}$. Los pacientes con enfermedades infecciosas, inflamatorias o neoplásicas en el momento del estudio fueron excluidos del mismo. Ninguno de los pacientes recibía tratamiento con anticoagulantes orales, IECAS o inmunosupresores.

Todos los pacientes se dializaron 3 veces por semana con bicarbonato, flujo sanguíneo entre 300-350 ml/min, flujo de diálisis de 500 ml/min, 24 con membrana de cuprofán y 4 con membranas sintéticas.

Veintiún enfermos llevaban en tratamiento con EPO durante más de 6 meses (12 por vía intravenosa y 9 por vía subcutánea) y 7 enfermos no recibían EPO.

Las dosis de EPO se modificaron para mantener un Htco igual o superior al 30%. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo hierro: en forma oral (3 pacientes) o en forma intravenosa (gluconato férrico) (21 pacientes). Las dosis de hierro se modificaron en función de los niveles de ferritina, intentado mantener unos niveles por encima de 150 ng/ml.

El período de seguimiento fue de 12 meses. Determinamos PTH, calcio, fósforo, Htco, hemoglobina (Hgb), VCM, hierro sérico y ferritina al inicio y a los 3 y 12 meses de tratamiento con CI. Calcio total, fósforo, fosfatasa alcalina, hemoglobina, hematocrito y ferritina se determinaron mediante técnicas estándar. iPTH (molécula intacta) mediante radioinmunometría (Instituto Allegro Nichols, valores normales: 10-60 pg/ml).

Dividimos a los pacientes según la respuesta al tratamiento con CI en: 1) respondedores: aquellos en los que desciende la PTH en más de un 25% y este descenso se mantiene durante todo el período de seguimiento; 2) no respondedores: aquellos en los que no desciende la PTH, lo hace en menos de un 25% o en los que el descenso no es mantenido durante el seguimiento.

Para valorar las necesidades de eritropoyetina, puesto que no todos los enfermos tenían el mismo Htco, se definió la relación entre la dosis de EPO expresada en U/kg/semana y el Htco alcanzado en ese momento (dosis EPO/Htco).

Análisis estadístico

Utilizamos el programa estadístico R-Sigma. Se usó el test de t de Student para comparación de los valores medios en los diferentes períodos. Se utilizó un análisis de regresión lineal para correlación de dos variables numéricas. Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa. Los valores se expresan como media \pm desviación estándar.

RESULTADOS

Si evaluamos la totalidad de los enfermos (estuvieran o no recibiendo EPO) observamos que existe un aumento significativo de Htco y Hgb tanto a los 3 como 12 meses ($p < 0,01$) al descender los niveles de PTH y fosfatasa alcalina tras el tratamiento con CI. No existen variaciones en los depósitos de hierro ni en las dosis de eritropoyetina (tabla I).

Tabla I. Evolución de los parámetros hematológicos y bioquímicos a los 3 y 12 meses de tratamiento con CI en 28 pacientes en hemodiálisis.

	Inicial	3 meses	12 meses
Htco (%).....	31,9 \pm 4,8	34,9 \pm 4,7*	34,7 \pm 4,8*
Hgb (g/dl)	10,7 \pm 1,7	11,7 \pm 1,5*	11,7 \pm 1,5*
VCM (μm^3).....	91,8 \pm 6	92,7 \pm 6,7	92,5 \pm 7,2
Ferritina ($\mu\text{g/dl}$).....	240,6 \pm 203	280,6 \pm 201	229,4 \pm 150
PTH (pg/ml)	811,6 \pm 327	471,5 \pm 512*	550 \pm 471*
FA (U/l).....	494,5 \pm 304	355,7 \pm 211*	339 \pm 230*
EPO (U/kg/sem).....	103 \pm 60	104,5 \pm 59,5	118 \pm 71

* $p < 0,01$ respecto al período inicial.

Cuando separamos a los pacientes según su respuesta al tratamiento con CI, encontramos que mientras en el grupo de pacientes respondedores ($n = 19$) el Htco y la Hgb aumentan a los 3 y 12 meses de tratamiento con CI de forma significativa ($p < 0,001$), esto no ocurre en el grupo de los pa-

cientes no respondedores (n = 9) (tablas II y III). Los niveles de ferritina no se modificaron en ambos grupos. En el grupo de pacientes respondedores no variaron las dosis de EPO, pero sí disminuyen las necesidades de EPO (rel EPO/Htco), sin tener significación estadística (tabla II). En los pacientes no respondedores, las dosis y necesidades de EPO aumentaron, aunque este aumento tampoco fue estadísticamente significativo (tabla III). Sin embargo, no encontramos correlación entre el descenso de PTH y las necesidades de eritropoyetina en el grupo de pacientes respondedores (r = 0,26; r² = 0,0681) (fig. 1a), aunque sí demostramos una relación inversa entre el nivel de PTH y las necesidades de EPO en el grupo de pacientes no respondedores que estaban recibiendo EPO (r = -0,799, p < 0,05) (fig. 1b).

Tabla II. Parámetros hematológicos y bioquímicos en el grupo de pacientes respondedores tras 3 y 12 meses de tratamiento con CI (n = 19)

	Inicial	3 meses	12 meses
Htco (%).....	31,7 ± 4,2	35,2 ± 4,5*	36,3 ± 4,9*
Hgb (g/dl)	10,6 ± 1,5	11,8 ± 1,5*	12,2 ± 1,5*
VCM (µm3).....	92,7 ± 6,5	94,1 ± 7,3	94,0 ± 0,81
Ferritina (µg/dl).....	256,5 ± 224	295 ± 214	224,6 ± 142
EPO (U/kg/sem) ¹ ..	102,8 ± 65	100 ± 65,4	102,7 ± 70
PTH (pg/ml)	722 ± 309	318 ± 445*	354 ± 198**
FA (U/l).....	457,6 ± 296	322,1 ± 191*	294 ± 128**
RELEPO/Htco.....	3,46 ± 2,6	3,01 ± 2,2	3,01 ± 2,1

*p < 0,01; **p < 0,05 respecto al período inicial; ¹sólo se incluyen los pacientes que recibían EPO (n = 14).

Tabla III. Parámetros hematológicos y bioquímicos a los 3 y 12 meses de tratamiento con CI en el grupo de pacientes no respondedores (n = 9).

	Inicial	3 meses	12 meses
Htco (%).....	32,7 ± 6,9	33,8 ± 5,2	30,9 ± 6,3
Hgb (g/dl)	11 ± 2,5	11,5 ± 1,8	10,5 ± 2
VCM (µm3).....	89,6 ± 5	89,3 ± 3,6	89 ± 2,3
Ferritina (µg/dl).....	179,5 ± 97	216 ± 124	220,8 ± 235
EPO (U/kg/sem) ¹ ..	104,8 ± 49,3	116 ± 44	127 ± 48
PTH (pg/ml)	955,5 ± 161	1.033 ± 145	1070 ± 548
FA (U/l).....	630 ± 319	479 ± 253	488 ± 425
REL EPO/Htco.....	3,6 ± 1,9	3,6 ± 1,4	4,1 ± 1,5

¹Sólo los pacientes que recibían EPO (n = 7).

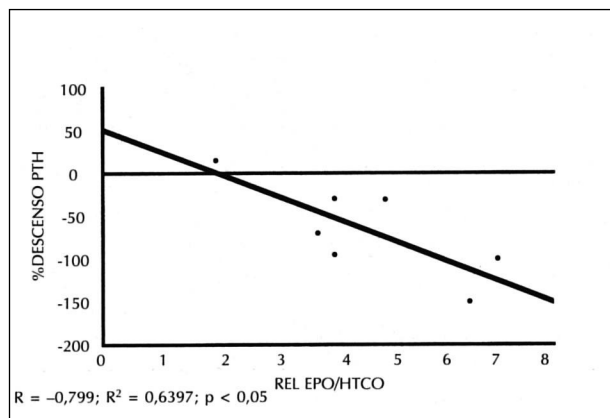
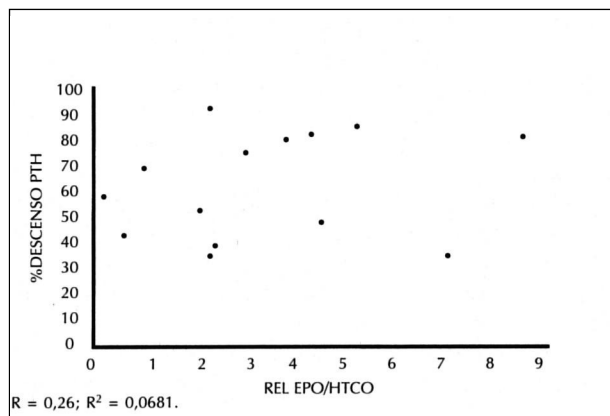


Fig. 1.—Correlación entre el % descenso de PTH y las necesidades de eritropoyetina (relación dosis EPO (U/kg/semana)/Htco) en los pacientes que recibían tratamiento previo con EPO tras 12 meses con calcitriol intravenoso. 1a: Pacientes respondedores (n = 14). 1b: Pacientes no respondedores (n = 7).

DISCUSION

El porqué el HPT empeora la anemia y favorece la resistencia a la EPO no está muy establecido. Se han propuesto varios mecanismos: un efecto directo inhibitorio de la eritropoyesis, inducción de fibrosis de médula ósea e interferencia con el mecanismo de producción de la EPO^{12, 17, 20}. Aunque el papel del HPT en la resistencia a la EPO no está muy claro²¹, sí han sido publicados varios estudios en los que, tras la paratiroidectomía, mejora la anemia, aumentan los niveles de EPO endógena y disminuyen las necesidades de EPO en los enfermos en diálisis^{15, 16, 18, 19, 22}. Tras la introducción de los metabolitos de la vitamina D intravenosos en la práctica clínica, el control del HPT parece más fácil sin necesidad de llegar a la paratiroidectomía. Si el control del HPT tras la paratiroidectomía mejora la ane-

mia, disminuyendo las necesidades de EPO, también debería mejorar con el uso de vitamina D intravenosa. Argilés y cols.²³ describieron 2 casos de enfermos en hemodiálisis que, tras tratamiento con alfacalcidol intravenoso, disminuyeron las necesidades de EPO.

En nuestro estudio nos planteamos ver la influencia del tratamiento con CI en la evolución de la anemia entre los enfermos en diálisis. Al disminuir la PTH y la fosfatasa alcalina en pacientes tratados con CI, aumenta el Htco y la Hgb, sin modificarse las dosis de EPO ni los niveles de ferritina.

Al dividir a los pacientes en respondedores y no respondedores según la respuesta del HPT al tratamiento con CI, se refuerza la idea de una relación directa entre el descenso de la PTH y un aumento del Htco: mientras que en los pacientes respondedores el Htco aumenta significativamente tras el descenso de la PTH ($p < 0,01$) tanto a los 3 como a los 12 meses y disminuyen las necesidades de EPO, en los no respondedores aumenta ligeramente el Htco a los 3 meses en relación con un aumento en las dosis de EPO, disminuyendo a los 12 meses a pesar de un aumento de la relación dosis EPO/Htco (tablas II y III).

Ante estos resultados cabría pensar que existe un efecto directo de la PTH sobre la eritropoyesis, pues que al disminuir la PTH con el calcitriol intravenoso mejoran los parámetros hematológicos, sin modificarse los depósitos de hierro ni las dosis de eritropoyetina. Sin embargo, no pudimos establecer una correlación directa entre el descenso de PTH y la mejoría de los parámetros hematológicos en los pacientes respondedores (fig. 1a). Aunque sí existe una correlación inversa significativa ($p < 0,05$) entre el nivel de PTH y las necesidades de EPO (relación dosis EPO/Htco) en el grupo de pacientes no respondedores que recibían tratamiento con EPO, a pesar del tamaño pequeño de la muestra.

En un estudio reciente²⁴ se demostró que la dosis de EPO necesaria para lograr un Htco adecuado dependía de la severidad del HPT y la fibrosis de la médula ósea. En este estudio tampoco se encontró una correlación entre la PTH/dosis EPO, pero sí entre la dosis de EPO y las lesiones óseas secundarias al HPT demostradas por biopsia. En nuestro estudio no hemos realizado controles anatomopatológicos con biopsias óseas, pero sí parece difícil que en un plazo tan corto de 3 meses existan cambios tan significativamente a nivel del hueso para que mejore la fibrosis de médula ósea y justifique la mejoría de los parámetros hematológicos.

Por otra parte, Argilés y cols.²³ proponen un mecanismo directo de los metabolitos de la vitamina D en la hematopoyesis para explicar la mejoría de la

anemia tras el tratamiento con alfacalcidol. Pero es difícil separar el efecto de la vitamina D descendiendo la PTH y mejorando la fibrosis de médula ósea, de un efecto directo sobre la hematopoyesis. Además, si el CI *per se* mejorara la eritropoyesis, todos los pacientes tratados con el mismo mejorarían su anemia, y esto no fue así en el grupo de pacientes no respondedores, lo que nos haría pensar más en un probable efecto directo de la PTH sobre los precursores eritroides, de tal forma que al disminuir la PTH este efecto se bloquearía, mejorando la anemia. Este efecto inhibitorio directo de la PTH sobre la eritropoyesis ya ha sido demostrado en algún estudio²⁵, aunque no ha sido confirmado por otros^{26, 27}. A la vista de nuestros resultados, y al no encontrar una correlación directa entre el descenso de la PTH y la mejoría del Htco o las necesidades de EPO en los pacientes respondedores, nosotros no podemos demostrar que exista un efecto directo inhibitorio de la PTH sobre los precursores eritroides.

Otro posible mecanismo implicado es la inhibición de la producción renal o extrarrenal de EPO por la PTH, ya que se ha visto que la concentración de EPO aumenta tras la paratiroidectomía^{28, 29}. Nosotros no hemos medido EPO endógena, por lo que no podemos apoyar ni rebatir este posible mecanismo de acción.

Aunque el estudio carezca de controles histopatológicos para verificar la acción del CI sobre el hueso y no podamos aclarar el mecanismo subyacente a la mejoría de la anemia tras el control del HPT con CI, nos parece importante resaltar nuestros resultados y pensamos que son necesarios otros estudios con mayor número de enfermos y controles anatomopatológicos para confirmar el probable papel directo de la PTH sobre la eritropoyesis.

BIBLIOGRAFIA

1. Eschbach J, Adamson J: Recombinant human erythropoietin: implication for nephrology. *Am J Kidney Dis* 11: 203-209, 1998.
2. Valderrábano F, Moreno F, Aracil FJ: A controlled study on the effect of erythropoietin on the quality of life of elderly haemodialysis patients (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 3: 432, 1992.
3. Eschbach JW, Adamson J: Modern aspects of the pathophysiology of renal anemia. *Contrib Nephrol* 66: 63-70, 1988.
4. Eschbach JW: Erythropoietin: the promise and the facts. *Kidney Int* 45: S70-S76, 1994.
5. Eschbach JW, Downing M, Egrie J, Adamson J: USA multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 76: 160-165, 1989.
6. Drüeke T: Resistance to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 10: 34-39, 1990.
7. Stivelman JC: Resistance to recombinant human erythropoietin therapy: a real clinical entity? *Semin Nephrol* 9: 8-11, 1989.

8. Lorenzo V, Hernández D: Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. *Nefrología* 12, suppl. 1: 1-5, 1992.
9. Muirhead N, Bargman J, Burgess E, Kailash J, Jindal M, Levin A, Nolin L, Paerre P: Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26, suppl. 1: S1-S24, 1995.
10. Bia M, Cooper K, Schnall S, Duffy T, Hendler E, Malluche H, Solomon L: Aluminium induced anemia: Pathogenesis and treatment in patients on chronic renal failure. *Kidney Int* 36: 852-858, 1989.
11. Grutmacher P, Ehmer B, Messinger D, Scigalla P: Effect of aluminium overload and hyperparathyroidism on bone marrow response on recombinant human erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 4: 474-478, 1989.
12. McGonigle RJS, Wallin JD, Huserl F, Defetos LJ, Rice JC, O'Neil WJ, 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, 1989.
13. Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes P, Massry S: Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 67: 1263-1269, 1981.
14. Muirhead N, Hodsmann AB, Hollomby DJ, Cordy PE: The role of aluminium and parathyroid hormone in erythropoietin resistance in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 6: 342-345, 1991.
15. Goicoechea M, Gómez-Campderá F, Polo JR, Tejedor JR, Ruiz MA, Vázquez I, Verde E, Valderrábano F: Secondary hyperparathyroidism as cause of resistance to treatment with erythropoietin: effect of parathyroidectomy. *Clinical Nephrology* 45: 420-421, 1996 (letter).
16. Barbour GL: Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure. *Arch Inter Med* 139: 889-890, 1977.
17. Caracava 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* 12, suppl. 1: 69-72, 1992.
18. Shasha SM, Better OS, Winaver J, Chaimovitz C, Barclai A, Erlik 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. Goicoechea M, Gómez-Campderá F, Polo JR, Verde E, Tejedor A, Ruiz MA, Vázquez I: Hiperparatiroidismo secundario como causa de resistencia al tratamiento con eritropoyetina: efecto de la paratiroidectomía. *Nefrología* 15: 278-282, 1995.
20. Weinberg SG, Lubin A, Wiener SN, Deoras MP, Ghose MK, Kopelman RC: Myelofibrosis and renal osteodystrophy. *Am J Med* 63: 755-764, 1977.
21. Fervenza F, Oliver DO, Ferman E, Winearls CG: Autonomous hyperparathyroidism does not cause resistance to rhuEPO. Abstract book EDTA-ERA Congress 1989, Göteborg 1989.
22. Ureña P, Eckard KU, Sarfati E, Zingraff K, Zins B, Roullet JB, Roland E, Drüeke T, Kurtz A: Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Nephron* 59: 384-393, 1991.
23. Argiles A, Lorho R, Mourad G: High-dose alfacalcidol for anaemia in dialysis. *Lancet* 342: 378-379, 1993 (letter).
24. Rao SD, Shih MS, Mohini R: Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 328: 171-175, 1993.
25. Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes PP, Massry SG: Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 67: 1263-1269, 1981.
26. McGonigle RJS, Wallin JD, Huserl F: Potential role of parathyroid hormone as an inhibitor of erythropoiesis in the anemia of renal failure. *J Lab Clin Med* 104: 1016-1026, 1984.
27. Delwiche F, Garrity MJ, Powell JS, Robertson RP, Adamson JW: High levels of the circulating form of parathyroid hormone do not inhibit in vitro erythropoiesis. *J Lab Clin Med* 102: 613-620, 1983.
28. Washio M, Iseki K, Oh Y, Nakamoto M, Fujimi S, Onoyama K, Fujishima M: Transient increase of serum erythropoietin (EPO) after subtotal parathyroidectomy (PTX) in patients (PTS) with chronic hemodialysis (HD). *Kidney Int* 37: 295, 1990.
29. Ureña P, Zingraff J, Losekann A, Eckardt KU, Roullet JB, Dubost C, Drüeke T, Kurtz A: Rise of erythropoietin in uremic patients after parathyroidectomy (Abstract). *Kidney Int* 37: 321, 1990.