

MEJORA DE LA ANEMIA AL TRATAR EL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO CON CALCITRIOL INTRAVENOSO EN PACIENTES EN HEMODIALISIS.

Rosa Dorado, Natividad Santamaría, Isabel González, María De Jesús, Pilar Albiach.
Centro de Hemodiálisis Los Enebros. Madrid.

Póster

INTRODUCCION

La eritropoyetina humana recombinante (EPO) corrige la anemia en la mayoría de los enfermos en hemodiálisis (HD). Algunos de éstos requieren grandes dosis para lograr un hematocrito adecuado (pacientes resistentes), y en menos de un 5% el hematocrito no aumenta tras el tratamiento con EPO (no respondedores) (1-4).

Esta resistencia a la EPO se encuentra relacionada con varios factores: ferropenia, intoxicación por aluminio, enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas e hiperparatiroidismo secundario severo (5-11).

En los pacientes en HD el hiperparatiroidismo secundario ha mejorado de forma notable gracias a la introducción de los derivados intravenosos de la vitamina D (Calcitriol). Ya se ha demostrado que después de la paratiroidectomía hay una mejoría en las cifras del hematocrito y mayor respuesta a la EPO (12-16). Si el calcitriol intravenoso es capaz de mejorar en muchos casos el hiperparatiroidismo y así evitar la paratiroidectomía, también debería mejorar la respuesta a la EPO y la anemia en pacientes en HD.

OBJETIVOS

Puesto que se ha visto que tras la paratiroidectomía mejora el hematocrito en los pacientes tratados con EPO, al desaparecer el hiperparatiroidismo secundario, el objetivo que nos hemos planteado ha sido:

- 1.- Por un lado ver si al tratar a los pacientes con calcitriol intravenoso conseguimos mejorar el hiperparatiroidismo y si esta mejoría iba acompañada del aumento de las cifras de hematocrito en enfermos que estaban tratados anteriormente con EPO.

2.- Otro de nuestros objetivos fue ver si los pacientes no tratados con EPO presentaban la misma respuesta.

MATERIAL Y METODOS

Para el estudio hemos seleccionada un total de 28 pacientes con una edad media de 55.5 ± 17 años que llevaban un tiempo medio en HD de 82.6 ± 61 meses. La etiología de la insuficiencia renal crónica era: glomerulonefritis (5), nefropatía intersticial (10), nefropatía vascular (3), nefropatía diabética (3), enfermedad poliquística (2) y nefropatía no filiada (5).

Todos los pacientes presentaban un hiperparatiroidismo secundario moderado/severo, con una PTH de 811.6 ± 327 pg/ml. Inicialmente recibieron $2 \mu\text{g}/\text{pos-HD}$ de calcitriol intravenoso, administrado en la aguja venosa en forma de bolo, una vez desconectada la sesión de HD, e inyectando después 10cc de suero salino. Las dosis de calcitriol se fueron modificando en función del descenso de las cifras de PTH y los niveles de calcio y fósforo. Los pacientes utilizaban como quelantes del fósforo: carbonato cálcico e hidróxido de aluminio.

Fueron excluidos del estudio todas aquellos pacientes con enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas. En los pacientes del estudio los niveles séricos de aluminio fueron menores de $60 \mu\text{g}/\text{l}$. Todos estaban con aportes de hierro bien en su forma oral o intravenosa, no modificándose la pauta seguida a lo largo del estudio y manteniendo una ferritina por encima de $150 \mu\text{g}/\text{l}$.

Se sacaron determinaciones analíticas de PTH, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, hematocrito, hemoglobina, hierro sérico y ferritina al inicio del estudio y tras 3 meses en tratamiento con calcitriol intravenoso (período que duró este seguimiento).

Las dosis de EPO se modificaron para mantener un hematocrito igual o superior al 30% a lo largo del seguimiento, recogándose las dosis (u/kg/semana) antes y después de los 3 meses en tratamiento con calcitriol intravenoso.

Para ver la influencia del tratamiento con calcitriol intravenoso en la evolución de la anemia y en las necesidades de EPO requeridas por los pacientes, dividimos a los pacientes en dos grupos:

- 1a.- Pacientes que recibieron EPO antes del tratamiento con calcitriol intravenoso (n=21).
- 1b.- Pacientes que no recibieron EPO antes del tratamiento (n=7).

Por otro lado dividimos a los pacientes según la respuesta del hiperparatiroidismo al tratamiento con calcitriol intravenoso en otros dos

grupos:

- 2a.- Pacientes respondedores, cuando disminuyen las cifras de la PTH.
- 2b.- Pacientes no respondedores, cuando la PTH no disminuyeron permanece en cifras similares al inicio del tratamiento.

RESULTADOS

Si evaluamos la totalidad de los enfermos (con o sin tratamiento de EPO) observamos que existe un aumento significativo del hematocrito y la hemoglobina ($p < 0.001$) al descender los niveles de PTH y fosfatasa alcalina tras el tratamiento con calcitriol intravenoso y sin modificaciones en los depósitos de hierro (tabla I).

Igualmente, a los 3 meses del tratamiento con calcitriol intravenoso, la PTH y fosfatasa alcalina disminuyen significativamente en los 21 pacientes que estaban recibiendo EPO ($p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente), y esta disminución se correlaciona con un aumento significativo de las cifras de hematocrito y hemoglobina ($p < 0.05$ y $p < 0.01$ respectivamente). Esta mejoría en los parámetros hematológicos no se debe a un aumento de dosis de EPO ni a un aumento significativo de los niveles de ferritina (tabla IIa). En los pacientes que no recibían EPO también existe un aumento del hematocrito y la hemoglobina, aunque no llega a ser estadísticamente significativo ($p < 0.1$) (tabla IIb).

Al separar los pacientes según la respuesta al tratamiento con calcitriol intravenoso, observamos que en el grupo de pacientes respondedores existe un aumento muy significativo ($p < 0.001$) del hematocrito y la hemoglobina tras el descenso de los niveles de PTH y fosfatasa alcalina; en cambio en los pacientes no respondedores el hematocrito aumenta mínimamente, de forma no significativa, y además este aumento se correlaciona con un aumento de las dosis de EPO (tablas IIIa y IIIb).

CONCLUSIONES

- 1.- El hiperparatiroidismo secundario, influye empeorando la anemia y la resistencia la EPO en los pacientes en HD.
- 2.- La mejoría del hiperparatiroidismo secundario conseguida con calcitriol intravenoso se acompaña de una mejoría del hematocrito y la hemoglobina

de los pacientes, sin variar las dosis de EPO ni la administración de hierro. Los pacientes no tratados con EPO también mejoran la anemia.

- 3.- Esta mejor respuesta puede permitir disminuir las dosis de EPO y mejorar a los pacientes con un menor coste.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Eschbach, JW. Erythropoietin: the promise and the facts. *Kidney Int.* 1994, 45: S70-S76.
- 2.- Eschbach, JW.; Downing, M.; Egrie, J.; Adamson, J.: USA multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin. *Contrib. Nephrol.* 1989, 76: 160-165.
- 3.- Drüeke, T. Resistance to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 1990, 10: 34-39.
- 4.- Stivelman, JC. Resistance to recombinant human erythropoietin therapy: a real clinical entity?. *Semin. Nephrol.* 1989, 9: 8-11.
- 5.- Lorenzo, V.; Hernandez, D. Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. *Nefrología* 1992, 12, supl. 1: 1-5.
- 6.- 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.* 1995, 26, supl. 1: S1-S24
- 7.- Bia, M.; Cooper, K.; Schnall, S.; Duffy, T.; Hendler, E.; Malluche, H.; Solomon, L. Aluminum induced-anemia. Pathogenesis and treatment in patients on chronic renal failure. *Kidney Int.* 1989, 36: 852-858.
- 8.- Grutman, P.; Ehmer, B.; Messinger, D. Scigalla, P. Effect of aluminum overload and hyperparathyroidism on bone marrow response on recombinant human erythropoietin therapy. *Nephrol. Dial transplant* 1989, 4: 474-478.
- 9.- McGonigle, RJS.; Wallin, JD., Huserl, F., Deftos, JL.; Rice, JC.; O'Neil, WJ.; Fisher, J. W. Potential role of parathyroid hormone as an inhibitor of erythropoiesis in the anemia of renal failure. *J. Lab. Clin. Med.* 1989, 104: 1016-1026.

- 10.- Meytes, D.; Bogin, E.; Ma, A.; Dukes, P.; Massry, S. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J. Clin. Invest.* 1981, 67: 1263-1269.
- 11.-Muirhead, N.; Hodsmán, AB.; Hollomby, DJ.; cordt, PE. The role of aluminum and parathyroid hormone in erythropoietin resistance in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant* 1991,6 : 342-345.
- 12.- 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* 1996, 45: 420-421.
- 13.- Barbour, GL.; Effect of parathyroidectomy on anemia in chronic renal failure. *Arch.Intern. Med.* 1977, 139-890 .
- 14.- Caravaca, F.; Cubero, J.; De Francisco, ALM.; Arrobas, M.; Pizarro, JL.; Sánchez Casado, E. Efecto de la paratiroidectomía subtotal sobre la respuesta a la eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología* 1992, 12, supl. 1: 69-72.
- 15.- Shasha, SM.; Better, O.; Winaver, J.; Chaimovitz, C.; Barciali, 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.* 1978, 14: 328-332.
- 16.- 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* 1995. 15: 278-282.

TABLA I: Valores de hematocrito (Hcto), hemoglobina (Hgb), ferritina, PTH y fosfatasa alcalina en los 28 pacientes del grupo estudio con o sin EPO tras 3 meses de tratamiento con calcitriol intravenoso

	INICIO TTO.	A LOS 3 MESES	SS
HCTO (%)	31.9±4.8	34.9±4.7	P<0.001
HGB (g/dl)	10.7±1.7	11.7±1.5	P<0.001
FERRITINA (µg/dl)	240.6±203	280.6±201	NS
PTH (pg/ml)	811.6±327	471.5±512	P<0.01
FOSFATASA ALC. (U/l)	494.5±304	355.7±211	P<0.001

TABLA II a: Valores de hematocrito (Hcto), hemoglobina, (Hgb), ferritina, PTH, fosfatasa alcalina y dosis de EPO en 21 pacientes en hemodiálisis tras 3 meses de tratamiento con calcitriol intravenoso.

	INICIO TTO.	A LOS 3 MESES	SE
HCTO (%)	31.5±4.4	34.4±4.6	p<0.05
HGB (g/dl)	10.6±1.5	11.6±1.5	p<0.01
FERRITINA (μl)	272.6±210	332±191	NS
DOSIS EPO (U/Kg/sem)	103.4±60	104.5±59.5	NS
PTH (pg/ml)	744±278	486±541	p<0.05
FOSFATASA ALC. (U/l)	424±214	316±179	p<0.1

TABLA II b: Valores de hematocrito (Hcto), hemoglobina (Hgb), ferritina, PTH, fosfatasa alcalina, en el grupo de pacientes tratados con calcitriol intravenoso que no estaban recibiendo inicialmente EPO (n=7).

	INICIO TTO.	A LOS 3 MESES	SE
HCTO (%)	33±6.1	36.4±5.3	CS (p<0.1)
HGB (g/dl)	10.7±1.7	12.1±1.7	CS (p<0.1)
FERRITINA (μg/l)	115±129	99.8±116	NS
PTH (pg/ml)	1014±400	428.4±450	p<0.05
FOSFATASA ALC. (U/l)	706±440	474±269	p<0.05

TABLA III a: Valores de hematocrito (Hcto), hemoglobina (Hgb), ferritina, PTH, fosfatasa alcalina y dosis de EPO en el grupo de pacientes respondedores (n=22) tras 3 meses de tratamiento con calcitriol intravenoso.

	INICIO TTO.	A LOS 3 MESES	SE
HCTO (%)	31.7±4.2	35.2±4.5	p<0.001
HGB (g/dl)	10.6±1.5	11.8±1.5	p<0.001
DOSIS EPO (U/Kg/sem)	78.2±72.7	76.2±72.1	NS
FERRITINA (µg/l)	256.5±224	295±214	NS
PTH (pg/ml)	772±309	318±445	p<0.001
FOSFATASA ALC. (U/l)	457.6±296	322.1±191	p<0.001

TABLA III b: Valores de hematocrito (Hcto), hemoglobina (Hgb), ferritina, PTH, fosfatasa alcalina, y dosis de EPO en el grupo de pacientes no respondedores (n=6) tras 3 meses en tratamiento con calcitriol intravenoso

	INICIO TTO.	A LOS 3 MESES	SE
HCTO (%)	32.7±6.9	33.8±5.2	NS
HGB (g/dl)	11±2.5	11.5±1.8	NS
DOSIS EPO (U/Kg/sem)	75.1±58	86.3±61	NS
FERRITINA (µG/l)	179.5±97	216±124	NS
PTH (pg/ml)	955.5±161	1033±145	NS
FOSFATASA ALC. (U/l)	630±319	479±253	NS