

Linfopenia y pobre respuesta a la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis

A. Gascón, B. Moragrega, R. Moreno, R. Virto, R. Pernaute, E. Castellón, J. Pérez, L.M. Lou, M.J. Aladrén, R. Gómez, P.J. Vives, R. Álvarez, F.J. García, J. Castilla, J.A. Gutiérrez-Colón, en representación de las 10 unidades hospitalarias de Hemodiálisis de Aragón

LYMPHOPENIA AND A POOR RESPONSE TO ERYTHROPOIETIN IN HAEMODIALYSIS PATIENTS

Summary. Introduction. Erythropoiesis is a complex process that requires the interactions of several factors. The interactions between erythroid precursors and other cells, particularly T lymphocytes, may modulate erythropoiesis. The responsiveness to recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) in hemodialysis (HD) patients with lymphopenia remains undetermined. We investigated whether lymphopenia plays a role in the response to rHu-EPO therapy in HD patients. Patients and methods. The study included 126 HD patients on rHu-EPO treatment for more than six months. We divided the population in two groups according to the lymphocyte count: group A (n = 75), > 1,200 cells/ μ L, and group B (n = 51), < 1,200 cells/ μ L. Results. In patients of groups A and B, the rHuEPO dose (U/kg/week) was 108.5 ± 62.9 versus 136.5 ± 71.4 (p = 0.022); hemoglobin (g/dL) 11.2 ± 1.5 versus 11.1 ± 1.5 (p = 0.6147); age (years) 62.8 ± 15.6 versus 67.5 ± 12.2 (p = 0.0702), and intact parathyroid hormone (iPTH) (pg/mL) 330.3 ± 285.6 versus 514.7 ± 565.0 (p = 0.019). Furthermore, in 60 HD patients on rHu-EPO and calcitriol synergistic therapy, age and iPTH correlated negatively with lymphocyte count (r = -0.379, p = 0.0028; r = -0.309, p = 0.0184), whereas the hemoglobin correlated positively with lymphocyte count (r = 0.277, p = 0.0321). Conclusions. These data suggest that elevated levels of iPTH and age affect the lymphocyte count and that lymphocytes may immunomodulate erythropoiesis. One hypothesis is that older HD patients with severe-moderate secondary hyperparathyroidism showing lymphopenia may have resistance to rHu-EPO, probably mediated via lymphopenia. [DyT 2005; 26: 27-36]

Key words. Erythropoietin. Lymphopenia. Parathyroid hormone.

Introducción

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis (HD) presentan linfopenia asociada con un mayor grado de expresión de antígenos de activación y una deficiente actividad

funcional linfocitaria [1-7]. Los mecanismos patogénicos de la linfopenia asociada a la IRC se desconocen, aunque se han relacionado con alteraciones en la regulación de la apoptosis [8-11]. El incremento de la activación linfocitaria junto con un estado de inmunodefici-

Correspondencia:

Dr. Antonio Gascón Mariño. Servicio de Nefrología. Hospital Obispo Polanco. Avda. Ruiz Jarabo, s/n. E-44002. Teruel. E-mail: agascomm@salud.aragob.es

© 2005, DyT

ciencia indica que los linfocitos activados son más susceptibles a desarrollar apoptosis [11]. Por otra parte, se sabe que los estados de malnutrición agravan la linfopenia en los pacientes en HD [12]. De hecho, se ha correlacionado la existencia de linfopenia en pacientes en diálisis con un mayor riesgo de mortalidad [13,14].

Un aspecto menos estudiado es la posible asociación de linfopenia y menor respuesta eritropoyética al tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO). Esta asociación puede relacionarse con la interacción entre precursores eritroides y otras células, especialmente linfocitos T CD4, que pueden inmunomodular la eritropoyesis [15,16]. En este sentido, recientemente se ha descrito en linfocitos T de pacientes con pobre respuesta a la rHu-EPO una mayor expresión de citocinas inhibitoras de la eritropoyesis [17], resultado que apoyaría la hipótesis de un efecto inmunomodulador de los linfocitos sobre las células precursoras eritroides.

El objetivo del presente estudio era analizar, sobre la base de resultados previos [15], si la linfopenia en pacientes estables en HD, podía favorecer una menor respuesta eritropoyética al tratamiento con rHu-EPO; asimismo, valorar causas de linfopenia en pacientes en HD, y su posible correlación con la respuesta al tratamiento con rHu-EPO. Entre los aspectos a considerar estaría la influencia del tratamiento con calcitriol, sobre la base de sus propiedades estimuladoras de la eritropoyesis en pacientes con IRC [18].

Pacientes y métodos

Pacientes

Se trata de un estudio transversal realizado sobre 136 pacientes (74 varones y 62 mujeres) en programa estable de HD desde hacía seis meses como mínimo. Las etiologías de la IRC fueron: nefropatía diabética en 32, nefropatía intersticial en 28, nefropatía vascular en 23, glomerulonefritis en 23, poliquistosis renal en nueve, otras causas en cinco y no filiadas en 16 pacientes. Para valorar la influencia del número absoluto de linfocitos sobre la respuesta eritropoyética se separan, en los 126 pacientes en tratamiento con rHu-EPO, dos grupos de enfermos en función del número de linfocitos de sangre periférica: grupo A ($n = 75$), > 1.200 células/ μL ; grupo B ($n = 51$), < 1.200 células/ μL . De forma similar, se analiza el grupo de los 60 pacientes en tratamiento con rHu-EPO y calcitriol, y se separa en dos subgrupos en función del número absoluto de linfocitos: grupo A ($n = 39$), > 1.200 células/ μL ; grupo B ($n = 21$), < 1.200 células/ μL .

Parámetros analizados

Niveles de hemoglobina (Hb) (g/dL) y dosis de rHu-EPO (UI/kg de peso/semana). Índice de respuesta a la rHu-EPO (IRE): cociente entre dosis de rHu-EPO (UI/kg de peso/semana) y Hb (g/dL). Creatinina (mg/dL), albúmina (g/dL) y transferrina séricas. Ferritina sérica (ng/mL) e índice de saturación de la transferrina (IST) (%). Calcemia (mg/dL), fosforemia (mg/dL), niveles de hormona paratiroidea intacta (PTHi) (pg/mL) y de aluminio séricos (mg/dL).

Tabla I. Datos clínicos y analíticos de los 136 pacientes en estudio.

Edad (años)	64,8 ± 14,3
Tiempo en HD (años)	3,3 ± 3,3
Hemoglobina (g/dL)	11,3 ± 1,5
rHu-EPO (U/kg/semana)	119,8 ± 67,6
IRE	11,2 ± 7,3
Creatinina (mg/dL)	9,3 ± 2,4
Albúmina (g/dL)	3,5 ± 0,3
Transferrina (mg/dL)	169,3 ± 30,8
Ferritina (ng/mL)	319,6 ± 306,6
IST (%)	30,3 ± 12,5
Calcemia (mg/dL)	9,4 ± 0,8
Fosforemia (mg/dL)	5,5 ± 1,5
PTHi (pg/mL)	408,2 ± 439,6
Aluminemia (ng/mL)	28,2 ± 16,5
Linfocitos (células/ μ L)	1.333,7 ± 469,7
PRU (%)	66,1 ± 8,9
Datos expresados como media \pm desviación estándar.	

Porcentaje de reducción de urea (PRU) (%). También se ha valorado la influencia del tratamiento con calcitriol y la utilización de membranas de alta permeabilidad sobre el número absoluto de linfocitos de sangre periférica y la respuesta eritropoyética a la rHu-EPO.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias \pm desviación estándar (DE). Aparte de las estadísticas descriptivas, se realizó un análisis univariante mediante la *t* de Student para variables cuantitativas

no pareadas y la chi al cuadrado para variables cualitativas. El análisis de regresión simple se realizó con la finalidad de descubrir las variables que se correlacionaban de forma significativa con el número absoluto de linfocitos de sangre periférica. Un valor de la $p < 0,05$ se consideró significativo. Los análisis estadísticos se elaboraron con el programa StatView (Abacus Concept Inc, Berkeley, CA).

Resultados

En la tabla I se resumen las características clinicobiológicas de la población en estudio. En los 126 pacientes en tratamiento con rHu-EPO se establecieron dos grupos en función del número absoluto de linfocitos. Ambos grupos fueron diferentes en la edad ($p = 0,0702$), dosis de rHu-EPO ($p = 0,022$), IRE ($p = 0,0239$) y PTHi (0,019) (Tabla II). Los restantes parámetros analizados fueron similares en ambos grupos.

No hubo diferencias en el número absoluto de linfocitos ni en las necesidades de rHu-EPO en función de si los pacientes estaban en tratamiento con calcitriol o con membranas de alta permeabilidad.

En la tabla III se observa que en los 60 pacientes tratados sinérgicamente con rHu-EPO y calcitriol, el subgrupo de enfermos más linfopénicos también se caracterizaba por presentar edad más avanzada ($p = 0,0254$), mayores niveles de PTHi ($p = 0,0034$) y precisar mayores dosis de rHu-EPO ($p = 0,0549$) que los pacientes menos linfopénicos.

En el análisis de regresión simple,

sobre la población total estudiada, las únicas variables que se correlacionaban de forma significativa con el número absoluto de linfocitos fueron la edad ($r = -0,197$; $p = 0,0268$) y la calcemia ($r = -0,185$; $p = 0,0379$). Cuando nos limitábamos a los 126 pacientes en tratamiento con rHu-EPO, los resultados eran iguales. Al reducir la población estudiada a los 60 pacientes en tratamiento con rHu-EPO y calcitriol, las variables que se correlacionaban de forma significativa con el número absoluto de linfocitos eran la edad ($r = -0,379$; $p = 0,0028$), la PTHi ($r = -0,309$; $p = 0,0184$) y la Hb ($r = 0,277$; $p = 0,0321$).

Discusión

En la IRC el estado de inmunodeficiencia se ha relacionado con la linfopenia y con el descenso de algunas subpoblaciones linfocitarias [1-7]. En general, se ha observado un descenso en el número de linfocitos combinado con una reducción de su vida media y una mayor expresión de antígenos de activación. Los mecanismos patogénicos de la linfopenia asociada con la IRC se desconocen, aunque se han involucrado alteraciones en los mecanismos reguladores de la apoptosis [8-10]. El incremento de la activación linfocitaria junto con un estado de inmunodeficiencia indica que los linfocitos activados son más susceptibles a desarrollar apoptosis [11]. En este sentido, se ha descrito que la HD con membrana de acetato de celulosa induce mayor apoptosis en linfocitos T que la realizada con polisulfona [10]. Por otra parte, la

Tabla II. Datos clínicos y analíticos de los 126 pacientes en tratamiento con rHu-EPO que presentan número absoluto de linfocitos $> 1.200/\mu\text{L}$ (grupo A) y de los que muestran número absoluto de linfocitos $< 1.200/\mu\text{L}$ (grupo B).

	Grupo A (n = 75)	Grupo B (n = 51)	p
Edad (años)	62,8 ± 15,6	67,5 ± 12,2	0,0702
Sexo: varones/mujeres	40/35	27/24	0,9655
Tiempo en HD (años)	3,1 ± 3,3	3,5 ± 3,3	0,4895
Hemoglobina (g/dL)	11,2 ± 1,5	11,1 ± 1,5	0,6147
rHu-EPO (U/kg/semana)	108,5 ± 62,9	136,5 ± 71,4	0,022
IRE	10,0 ± 6,4	13,0 ± 8,2	0,0239
Creatinina (mg/dL)	9,3 ± 2,7	9,2 ± 2,0	0,8909
Albúmina (g/dL)	3,5 ± 0,4	3,6 ± 0,3	0,1303
Transferrina (mg/dL)	166,3 ± 32,6	173,0 ± 28,2	0,3056
Ferritina (ng/mL)	323,6 ± 221,7	319,4 ± 401,3	0,9426
IST (%)	29,9 ± 12,3	31,0 ± 13,0	0,69
Calcemia (mg/dL)	9,4 ± 0,9	9,4 ± 0,9	0,6693
Fosforemia (mg/dL)	5,4 ± 1,5	5,6 ± 1,6	0,337
PTHi (pg/mL)	330,3 ± 285,6	514,7 ± 565,0	0,019
Aluminemia (ng/mL)	29,6 ± 18,3	26,8 ± 14,2	0,385
PRU (%)	65,6 ± 8,3	66,3 ± 9,4	0,6902

Datos expresados como media ± desviación estándar.

apoptosis es uno de los mecanismos responsable de la linfopenia asociada con el envejecimiento, y la población actualmente en HD es de edad avanzada [20]. Además, también se debe tener en cuenta que los estados de desnutrición proteica favorecen la linfopenia [12].

En el presente estudio se pretendía analizar, sobre la base de resultados previos [15], si la linfopenia era un factor condicionante de menor respuesta al tratamiento con rHu-EPO en pacientes

Tabla III. Datos clínicos y analíticos de los 60 pacientes en tratamiento sintérgico con rHu-EPO y calcitriol que presentan número absoluto de linfocitos > 1.200/ μ L (grupo A) y de los que muestran número absoluto de linfocitos < 1.200/ μ L (grupo B).

	Grupo A (n = 39)	Grupo B (n = 21)	p
Edad (años)	58,7 \pm 15,9	67,6 \pm 10,6	0,0254
Sexo: varones/mujeres	23/16	9/12	0,2326
Tiempo en HD (años)	2,3 \pm 2,7	3,5 \pm 3,1	0,1327
Hemoglobina (g/dL)	11,2 \pm 1,6	11,0 \pm 1,2	0,6506
rHu-EPO (U/kg/semana)	109,2 \pm 63,1	143,4 \pm 66,9	0,0549
IRE	10,2 \pm 6,7	13,2 \pm 6,3	0,097
Creatinina (mg/dL)	8,8 \pm 2,2	9,2 \pm 1,8	0,4817
Albúmina (g/dL)	3,5 \pm 0,4	3,6 \pm 0,3	0,1955
Transferrina (mg/dL)	165,5 \pm 31,5	173,8 \pm 26,6	0,3889
Ferritina (ng/mL)	330,6 \pm 233,4	285,0 \pm 178,7	0,4476
IST (%)	32,6 \pm 12,3	31,0 \pm 13,0	0,69
Calcemia (mg/dL)	9,3 \pm 0,8	9,2 \pm 0,8	0,5939
Fosforemia (mg/dL)	5,3 \pm 1,5	5,6 \pm 0,8	0,5235
PTHi (pg/mL)	362,5 \pm 250,3	725,6 \pm 645,8	0,0034
Aluminemia (ng/mL)	27,4 \pm 17,5	22,5 \pm 12,1	0,2735
PRU (%)	63,2 \pm 6,1	64,8 \pm 7,3	0,3806

Datos expresados como media \pm desviación estándar.

estables en HD. Los resultados descritos en la tabla II reflejaban que los pacientes más linfopénicos (< 1.200 células/ μ L) precisaban mayores dosis de rHu-EPO y presentaban un IRE más elevado. Las únicas diferencias entre los dos grupos de pacientes que se comparaban eran una mayor edad y unos niveles más elevados de PTHi en los pacientes más linfopénicos. La edad avanzada no condiciona por sí misma una menor res-

puesta eritropoyética al tratamiento con rHu-EPO; pero, como observamos en el análisis de regresión simple, sí se asocia de forma negativa con el número absoluto de linfocitos. Con relación al hiperparatiroidismo secundario moderado-grave, no se han establecido bien las razones por las cuales agrava la anemia y potencia la resistencia al tratamiento con rHu-EPO [20]. Varios estudios han demostrado que la anemia mejora tras la realización de una paratiroidectomía y que pacientes en HD con hiperparatiroidismo secundario grave requieren dosis más altas de rHu-EPO para corregir la anemia, que aquellos con cifras menores de PTHi [21-24]. El mecanismo de acción de la hormona paratiroidea (PTH) sobre la eritropoyesis no parece ser directo [25]. En este sentido, hay autores que han descrito un incremento de los niveles séricos de eritropoyetina tras la realización de paratiroidectomía [26] y otros han observado que los niveles elevados de PTH inducen una fibrosis de la médula ósea que tarda un tiempo en normalizarse tras la realización de la paratiroidectomía [20]. Por otra parte, se han descrito efectos inmunomoduladores de la PTH sobre los linfocitos T de pacientes con IRC y en HD [27-30]. Los linfocitos presentan receptores para la PTH, y en los pacientes en HD con niveles elevados de PTHi se ha observado un deterioro de la función linfocitaria [27,28]. Esta acción biológica de la PTH se relaciona con su capacidad de facilitar la entrada de calcio intracelularmente [27]. En uno de los estudios se describe una correlación inversa entre niveles de PTH y descenso de linfocitos

T, en los pacientes en HD con niveles elevados de PTH [29]. Esta correlación sólo se observaba en los pacientes con niveles elevados de PTH [29], resultado similar al descrito en el presente trabajo. También en estudios *in vitro* sobre linfocitos T de pacientes con IRC y en HD se ha descrito que la PTH reduce la capacidad proliferativa de estas células, al incrementar la entrada de calcio al interior celular y reducir su salida [30,31]. En este sentido, se ha observado que tras la realización de paratiroidectomía en pacientes en HD con grave hiperparatiroidismo secundario, se detecta una normalización de la capacidad proliferativa de los linfocitos T [32]. Los hallazgos de la literatura [27-31] y los resultados que describimos en el presente estudio sugieren que los niveles elevados de la PTH pueden afectar a la inmunidad celular de los pacientes en HD, manifestándose con linfopenia en algunos pacientes. Probablemente, como observamos en los datos de la tabla III, la linfopenia es más evidente en pacientes de edad avanzada y con niveles elevados de PTHi que no se normalizan tras el tratamiento con calcitriol. En nuestro estudio, el subgrupo de pacientes tratados sinérgicamente con rHu-EPO y calcitriol y que presentaban mayor linfopenia, se caracterizaba por estar formado por enfermos de edad avanzada con niveles más elevados de PTHi y mayores necesidades de rHu-EPO (Tabla III). Este resultado nos indica que, aunque el tratamiento con calcitriol disminuye las necesidades de rHu-EPO en pacientes en HD con hiperparatiroidismo secundario, este efecto únicamente es eviden-

te en aquellos casos en los que se logran reducir los niveles de PTHi [23]. Hasta ahora, los resultados de los estudios *in vivo* sobre la capacidad eritropoyética del calcitriol en pacientes en HD se han realizado sobre un reducido número de pacientes, 14 en el estudio de Aucella et al [18] y 28 en el estudio de Goicoechea et al [24]. No obstante, hay evidencia de que las células eritropoyéticas de médula ósea expresan receptores para el calcitriol y que el calcitriol induce proliferación y maduración de los precursores eritroides [33]. En nuestro estudio la población analizada con tratamiento sinérgico de rHu-EPO y calcitriol es de 60 pacientes, y se observa una correlación negativa entre edad y niveles de PTHi con el número de linfocitos y una correlación positiva entre Hb y número de linfocitos. La coexistencia de linfopenia, edad avanzada y niveles más elevados de PTHi que condicionan la utilización de dosis más elevadas de rHu-EPO en pacientes tratados con calcitriol, no se había descrito en la literatura. La edad avanzada y los niveles elevados de PTHi favorecen la linfopenia en estos pacientes y probablemente sea esta la causa de su menor capacidad de respuesta a la rHu-EPO. Además, en nuestra población no se objetivaron menores niveles de albúmina ni menor dosis de diálisis entre los pacientes más linfopénicos y la utilización de membranas de alta permeabilidad no influyó en la linfopenia. En nuestro estudio no se determinaron niveles de proteína C reactiva, pero los pacientes más linfopénicos no presentaban niveles menores de albúmina y transferrina, factores que

se asocian con malnutrición y con inflamación crónica [34].

En conclusión, se describe que la existencia de linfopenia en pacientes estables en HD se puede asociar, además de con la edad avanzada, con niveles elevados de PTH y con menor respuesta eritropoyética al tratamiento con rHu-EPO. Esta asociación no se había descrito previamente, y probablemente

permita plantear la posibilidad de establecer una relación entre el efecto inmunomodulador de la PTH sobre los linfocitos y de estas células sobre la eritropoyesis. No obstante, se necesitarán nuevos estudios con mayor número de pacientes que permitan confirmar estos hallazgos y clarificar los mecanismos inmunomoduladores de los linfocitos sobre la eritropoyesis.

Bibliografía

1. Raska K Jr, Raskova J, Shea SM, Frankel RM, Wood RH, Lifter J, et al. T cell subsets and cellular immunity in end stage renal disease. *Am J Med* 1983; 75: 734-40.
2. Bender BS, Curtis JL, Nagel JE, Chrest FJ, Kraus ES, Briefel GR, et al. Analysis of immune status of hemodialyzed adults: association with prior transfusion. *Kidney Int* 1984; 26: 436-43.
3. Chatenoud L, Dugas B, Beaurin G, Touam M, Druke T, Vasquez A, et al. Presence of preactivated T cells in hemodialyzed patients: Their possible role in altered immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7457-61.
4. Beaurin G, Naret C, Marcon L, Grateau G, Druke T, Urena P, et al. In vivo T cell preactivation in chronic uremic hemodialyzed and non-hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1989; 36: 636-44.
5. Zaoui P, Green W, Hakim RM. Hemodialysis with cuprophane membrane modulates interleukin-2 receptor expression. *Kidney Int* 1991; 39: 1020-6.
6. Deenitchina SS, Ando T, Okuda S, Kinukawa N, Hirakata H, Nagashima A, et al. Cellular immunity in hemodialysis patients: a quantitative analysis of immune cell subsets by flow cytometry. *Am J Nephrol* 1995; 15: 57-65.
7. Gascón A, Orfao A, Lerma JL, Ciudad J, López A, Hernández MD, et al. Antigen phenotype and cytotoxic activity of Natural Killer cells in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 373-9.
8. Matsumoto Y, Shinzato T, Amano I, Takai I, Kimura Y, Morita H, et al. Relationship between susceptibility to apoptosis and Fas expression in peripheral blood T cells from uremic patients: a possible mechanism for lymphopenia in chronic renal failure. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 215: 98-105.
9. Fernández-Fresnedo G, Ramos MA, González-Pardo MC, Martín de Francisco AL, López-Hoyos M, Arias M. B lymphopenia in uraemia is related to an accelerated in vitro apoptosis and dysregulation of Bcl-2. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 502-10.
10. Bhaskaran M, Ranjan R, Shah H, Siu J, Colvin R, Radhakrishnan N, et al. Lymphopenia in dialysis patients: a preliminary study indicating a possible role of apoptosis. *Clin Nephrol* 2002; 57: 221-9.
11. Meier P, Dayer E, Blanc E, Wauters JP. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 204-12.
12. Galindo P, Pérez de la Cruz A, Cerezo S, Martínez T, López P, Asensio C. Malnutrition and mortality in hemodialyzed patients. *Nutr Hosp* 2001; 16: 27-30.
13. Cueto-Manzano AM, Quintana-Pina E, Correa-Rotter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12 year experience of a single Mexican center. *Perit Dial Int* 2001; 21: 148-53.
14. Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Coladonato JA, O'Shea S, Owen WF et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1167-73.
15. Gascón A, Orfao A, Teruel JL, Martín J, Navarro JF, Bélvis JJ, et al. Diminished CD4+ T cell count in hemodialysis patients with depressed erythropoiesis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 159.

16. Lamperi S, Carozzi S. T lymphocytes, monocytes and erythropoiesis disorders in chronic renal failure. *Nephron* 1985; 39: 211-5.
17. Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1776-84.
18. Aucella F, Scalzulli RP, Gatta G, Vigilante M, Carella AM, Stallone C. Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure. A synergistic effect with rHu-EPO. *Nephron Clin Pract* 2003; 95: 121-7.
19. Aggarwal S, Gupta S. Increased apoptosis of T cell subsets in aging humans: altered expression of Fas (CD95), Fas ligands, Bcl-2 and Bax. *J Immunol* 1998; 160: 1627-37.
20. Driéke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 5): 28-31.
21. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171-5.
22. Goicoechea M, Gómez-Campderá F, Polo JR, Tejedor JR, Ruiz MA, Vázquez I, et al. Secondary hyperparathyroidism as cause of resistance to treatment with erythropoietin: effect of parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 1996; 45: 420-1.
23. Lee CT, Chou FF, Chang HW, Hsu YH, Lee WC, Liao SC, et al. Effects of parathyroidectomy on iron homeostasis and erythropoiesis in hemodialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Blood Purif* 2003; 21: 369-75.
24. Goicoechea M, Vázquez MI, Ruiz MA, Gómez-Campdera F, Pérez-García R, Valderrabano F. Intravenous calcitriol improves anaemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephron* 1998; 78: 23-7.
25. Komatsuda A, Hirokawa M, Haseyama T, Horiuchi T, Wakui H, Imai H, et al. Human parathyroid hormone does not influence erythropoiesis in vitro. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2088-91.
26. Washio M, Iseki K, Onoyaka K, Oh Y, Nakamoto M, Fujishima M. Elevation of serum erythropoietin after subtotal parathyroidectomy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 121-4.
27. Klinger M, Alexiewicz JM, Linker-Israeli M, Pitts TO, Gaciong Z, Fadda GZ, et al. Effect of parathyroid hormone on human T cell activation. *Kidney Int* 1990; 1543-51.
28. Alexiewicz JM, Gaciong Z, Klinger M, Linker-Israeli M, Pitts TO, Massry SG. Evidence of impaired T cell function in hemodialysis patients: potential role for secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 1990; 10: 495-501.
29. Angelini D, Carlini A, Mazzotta L, Mei E, Grassi R, Giusti R, et al. Immunologic disturbances and levels of parathyroid hormone in uremic patients in replacement dialysis therapy. *Clin Nephrol* 1994; 42: 246-50.
30. Kaneko T, Osono E, Hayama N, Lino Y, Terasahi A. T-cell activation modified by parathyroid hormone in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 1997; 48: 353-8.
31. Ori Y, Korzets A, Malachi T, Gafer U, Breitbart H. Impaired lymphocyte calcium metabolism in end-stage renal disease: enhanced influx, decreased efflux, and reduced response to mitogen. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 391-400.
32. Tzanno-Martins C, Futata E, Jorgetti V, Duarte AJS. Restoration of impaired T-cell proliferation after parathyroidectomy in hemodialysis patients. *Nephron* 2000; 84: 224-7.
33. Carozzi S, Ramello A, Nasini MG, Shelotto C, Caviglia PM, Cantaluppi A, et al. Ca and 1,25 (OH)2D3 regulate in vitro and in vivo the response to human recombinant erythropoietin in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1990; 6: 312-5.
34. Macdougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 1): S48-52.

LINFOPENIA Y POBRE RESPUESTA A LA
 ERITROPOYETINA EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

Resumen. Introducción. La eritropoyesis es un complejo proceso que requiere la interacción de varios factores. Las interacciones entre precursores eritroides y otras células, particularmente linfocitos T, pueden modular la eritropoyesis. No se conoce la influencia de la linfopenia sobre la respuesta al tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO) en pacientes en hemodiálisis (HD). Analizamos si la linfopenia desempeña algún papel en la respuesta al tratamiento con rHu-EPO. Pacientes y métodos. El estudio incluyó 126 pacientes en HD desde hacía más de seis meses y en tratamiento con rHu-EPO. Dividimos a esta población en dos grupos, de acuerdo con el recuento de linfocitos de sangre periférica: grupo A (n = 75) > 1.200 linfocitos/ μ L, y grupo B (n = 51) < 1.200 linfocitos/ μ L. Resultados. En los pacientes de los grupos A y B la dosis de rHu-EPO (U/kg/semana) fue $108,5 \pm 62,9$ frente a $136,5 \pm 71,4$ (p = 0,022); hemoglobina (g/dL) $11,2 \pm 1,5$ frente a $11,1 \pm 1,5$ (p = 0,6147); edad (años) $62,8 \pm 15,6$ frente a $67,5 \pm 12,2$ (p = 0,0702), y la hormona paratiroidea intacta (PTHi) (pg/mL) $330,3 \pm 285,6$ frente a $514,7 \pm 565,0$ (p = 0,019). Además, en los 60 pacientes en HD tratados con rHu-EPO y calcitriol, la edad y PTHi se correlacionaron negativamente con el número de linfocitos (r = -0,379, p = 0,0028; r = -0,309, p = 0,0184), mientras que la hemoglobina se correlacionó positivamente con el número de linfocitos (r = 0,277, p = 0,0321). Conclusiones. Estos datos sugieren que la edad y los niveles elevados de PTHi afectan al número de linfocitos, y que los linfocitos pueden inmunomodular la eritropoyesis. Una hipótesis es que pacientes en HD de edad avanzada, con moderado-grave hiperparatiroidismo y linfopenia, presentan resistencia al tratamiento con rHu-EPO probablemente mediada por la linfopenia. [DyT 2005; 26: 27-36]

Palabras clave. Eritropoyetina. Hormona paratiroidea. Linfopenia.