

# Efecto del fósforo sobre la producción de parathormona (PTH) durante la hemodiálisis

P. Gómez-Fernández, A. Ruiz Robles\*, G. Velasco; G. Silgado, R. Pérez-Mijares, M. Ramos, D. Torán y M. Almaraz

Servicio de Nefrología y Laboratorio de Bioquímica\*. Hospital General del SAS. Jerez.

## RESUMEN

El fósforo interviene en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario urémico de forma indirecta a través de sus efectos sobre la calcemia y los niveles de  $1,25(OH)_2D_3$ . Hay datos recientes que sugieren una participación directa del fósforo en la secreción de parathormona (PTH).

Para analizar la influencia del fósforo en la secreción de PTH durante la hemodiálisis (HD) estudiamos, en 15 enfermos urémicos, el comportamiento de los parámetros del metabolismo fosfocálcico en una HD convencional con una concentración de calcio de 7 mg (HD sin fósforo, HD-SF) y en una HD usando un líquido de diálisis con fósforo (HD con fósforo, HD-CF) y la misma concentración de calcio.

En la HD-SF, los niveles de fósforo disminuyeron rápidamente durante las dos primeras horas de la HD, con estabilización de sus valores al final de la HD (T0:  $6,31 \pm 0,36$  mg/dl; T120:  $3,3 \pm 0,17$  mg/dl,  $p < 0,001$ ; T180:  $3,2 \pm 0,2$  mg/dl). En la HD-CF los niveles de fosforemia se mantuvieron durante todo el procedimiento por encima de los límites superiores de la normalidad (T0:  $5,73 \pm 0,43$ ; T60:  $5,61 \pm 0,41$ ; T120:  $5,23 \pm 0,28$  mg/dl; T180:  $4,98 \pm 0,2$  mg/dl).

El balance de calcio fue similar en los dos procedimientos (HD-SF y HD-CF). El  $Ca^{++}$  aumentó en la HD-SF ( $4,62 \pm 0,16$  vs  $3,66 \pm 0,16$  mg/dl,  $p < 0,01$ ). Esta elevación fue menos importante en la HD-CF siendo, no obstante, significativa a los 180 minutos ( $4,25 \pm 0,21$  vs  $3,73 \pm 0,14$  mg/dl,  $p < 0,05$ ). Mientras que la PTH disminuyó en la HD-SF (T0:  $309 \pm 55$  pg/ml; Tfin:  $181 \pm 72$  pg/ml,  $p < 0,01$ ), no se modificó en la HD-CF (T0:  $227 \pm 58$  pg/ml; Tfin:  $266 \pm 133$  pg/ml). La curva de respuesta de la PTH al aumento del  $Ca^{++}$  evidenció una desviación a la derecha en la HD-CF respecto a la HD-SF.

Nuestros resultados demuestran, por primera vez que, en enfermo urémico y de forma aguda, la hiperfosforemia, además de atenuar la elevación dialítica de la calcemia, interfiere la supresión de la PTH inducida por aquella, modulándola y/o ejerciendo un estímulo secretor adicional directo sobre la hormona.

Palabras clave: **Fósforo. Parathormona. Hemodiálisis.**

Recibido: 11-VII-97.  
En versión definitiva: 24-X-97.  
Aceptado: 29-X-97.

Correspondencia: Dr. Pablo Gómez-Fernández.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital del SAS  
Carretera Circunvalación, s/n.  
11407 Jerez. Cádiz.

## EFFECT OF PHOSPHORUS ON PARATHORMONE (PTH) SECRETION DURING HEMODIALYSIS (HD)

### SUMMARY

*Phosphorus takes part indirectly in the pathogenesis of hyperparathyroidism through its effect on blood levels of calcium and calcitriol. Recent data suggest a direct participation of phosphorus on parathormone production.*

*To analyse the influence of phosphorus on PTH secretion, we studied, in 15 uremic patients, the behavior of phosphocalcic metabolism parameters in a conventional HD with a calcium concentration of 7 mg/dl (HD-phosphorus free, HD-PF) and in a HD session using a dialysate with phosphorus and the same calcium concentration (HD-WP).*

*In the HD-PF, phosphorus serum levels decreased quickly during the two early hours of the session with stable values at the end of the HD (T0:  $6.31 \pm 0.36$ ; T120:  $3.3 \pm 0.17$  mg/dl,  $p < 0.001$ ; T180:  $3.2 \pm 0.2$  mg/dl). In the HD-WP, the blood levels of phosphorus were over the upper normal limits during HD (T0:  $5.74 \pm 0.43$ ; T60:  $5.61 \pm 0.41$ ; T120:  $5.23 \pm 0.3$ ; T180:  $4.98 \pm 0.2$  mg/dl).*

*The calcium balance was similar in both methods. The ionized calcium increased in a significant way in the HD-PF ( $4.62 \pm 0.16$  vs  $3.66 \pm 0.16$  mg/dl,  $p < 0.01$ ). This increase was less notorious in the HD-WP being nevertheless significant ( $4.25 \pm 0.21$  vs  $3.73 \pm 0.14$  mg/dl,  $p < 0.05$ ). Meanwhile the PTH decreased in a significant way in the HD-PF (T0:  $309 \pm 55$ ; T180:  $181 \pm 72$  pg/ml,  $p < 0.01$ ), it did not modify in the HD-WP (T0:  $227 \pm 58$ ; T180:  $266 \pm 133$  pg/ml). The PTH response to ionized calcium increase suffered a deviation to the right in the HD-WP as compared with HD-PF.*

*Our results demonstrate, for the first time, that, in uremic patients and in an acute way, the hyperphosphoremia attenuates the dialytic increase of calcium and interferes in the PTH suppression induced by calcium, modulating it and/or having a direct effect on PTH secretion.*

Key words: **Phosphorus. Parathyroid hormone. Hemodialysis.**

### INTRODUCCION

La patogénesis del hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal crónica (IRC) es compleja, siendo las alteraciones del calcio, del 1,25(OH)2D3 y del fósforo, los factores más importantes que intervienen en su génesis<sup>1</sup>.

La disminución del Ca<sup>++</sup> condiciona cambios de la producción de PTH a nivel de la síntesis y secreción de la hormona y de la replicación de la célula paratiroidea, y es el principal responsable de la excesiva producción de PTH en la IRC<sup>2,3</sup>.

El 1,25(OH)2D3, metabolito activo de la vitamina D, se une a receptores específicos intracelulares de las células paratiroideas y, actuando a nivel de la transcripción del gen de la PTH, disminuye la síntesis de ésta<sup>4,5</sup>.

La retención de fósforo ha sido considerada clásicamente como un factor muy importante en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario urémico<sup>6</sup>. Se ha demostrado, tanto en animales como en humanos con IRC, que la restricción de la ingesta de fósforo previene el desarrollo de hiperparatiroidismo<sup>7,8</sup>. La hiperfosforemia puede inducir hiperparatiroidismo por descenso de la calcemia atribuido a la precipitación del calcio por el fósforo, y por disminución de la concentración de 1,25(OH)2D3. Tanto «in vitro» como «in vivo», el fósforo regula directamente la producción de 1,25(OH)2D3<sup>9,10</sup>. Hallazgos recientes sugieren, además, la posibilidad de que el fósforo ejerza un efecto directo sobre la PTH. Se ha observado que, en enfermos con IRC, una dieta baja en fósforo evita el aumento de la PTH independientemente de las modificaciones del

calcio y del 1,25(OH)2D3<sup>11</sup>. Observaciones similares se han hecho en animales urémicos<sup>7</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que «in vitro», en tejido paratiroideo animal y humano, el fósforo tiene un efecto estimulador directo sobre la secreción de PTH<sup>12,13</sup>.

A la luz de estos hechos y dado que, en nuestro conocimiento, no existe ningún estudio que analice el efecto de la hiperfosforemia sobre las modificaciones agudas de la PTH inducidas por la HD en pacientes urémicos, realizamos este trabajo. Los niveles de fosforemia se modificaron utilizando un líquido de diálisis al que se adicionó fósforo. Se comparó la secreción de PTH obtenida en la hemodiálisis (HD) con fósforo con la observada en una HD convencional sin fósforo.

Según nuestra hipótesis previa, si el fósforo desempeña algún papel directo en la producción de PTH, la secreción de ésta durante una HD con ganancia de calcio y pérdida de fósforo debe ser diferente a la observada cuando se impide la pérdida de fósforo y se mantiene la hiperfosforemia.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se hizo en 15 enfermos (11 hombres, 4 mujeres), de una edad de  $51 \pm 3$  años (31-67), con IRC en tratamiento con HD durante  $43 \pm 7$  meses (8-144) que dieron su consentimiento tras explicarles la metodología y objetivos del estudio. La causa de la IRC era: glomerulonefritis crónica, 5; poliquistosis renal, 3; nefropatía intersticial, 2; nefropatía obstructiva, 2; hipertensión maligna, 1; nefropatía diabética, 1; enfermedad de Alport, 1.

Todos los enfermos tenían un test de desferroxamina negativo; 1 enfermo había sufrido paratiroidectomía total 6 meses antes del estudio; 9 enfermos recibían terapia con metabolitos activos de la vitamina D, oral o intravenosa, que se suspendió 30 días antes del estudio. Todos los pacientes recibían tratamiento con carbonato cálcico como quelante del fósforo que se mantuvo sin modificaciones, durante el estudio. Se solicitó a los enfermos que, en la semana previa a la primera fase de cada estudio, hiciesen un dietario que debían seguir durante la segunda fase.

Se analizaron las variaciones secuenciales de los parámetros del metabolismo fosfocálcico durante dos sesiones de HD de tres horas de duración separadas por un intervalo de 7 días. Una de las sesiones de HD se hacía utilizando un líquido de diálisis convencional con una concentración de calcio de 7 mg/dl. (HD sin fósforo; HD-SF). En la

otra sesión de HD se usaba un líquido de diálisis al que se le había añadido fósforo, manteniéndose la concentración de los otros elementos (HD con fósforo; HD-CF). La elección del líquido de diálisis de la primera HD se hacía por randomización, usando en la segunda HD el preparado diferente a la primera (estudio cruzado). Ni el enfermo ni el que realizó las determinaciones analíticas conocían el tipo de preparado utilizado (doble ciego). En cada enfermo, en las dos fases del estudio, se usó siempre el mismo dializador y se mantuvieron las mismas condiciones hemodinámicas (flujo sanguíneo y tasa de ultrafiltración). El estudio con líquido de diálisis con fósforo se hizo en 13 enfermos.

Antes de la HD y durante la HD con intervalos de 1 hora se extrajo sangre de la línea arterial para determinación de calcio total,  $\text{Ca}^{++}$ , fósforo, PTH, calcitonina, urea y  $\text{K}^+$ . Antes de la HD (T0) y al final de la HD (T180) se determinaron, además, bicarbonato y  $\text{Mg}^{2+}$ . Los niveles de 1,25(OH)2D3 se analizaron solamente antes de la HD. Las dos fases de cada estudio se hicieron siempre a la misma hora en cada enfermo. En 4 enfermos se recogió, con intervalos de 1 hora, todo el efluente del líquido de diálisis que se pesaba y analizaba para la determinación de la transferencia de calcio y fósforo durante la HD.

Para la confección del líquido de diálisis con fósforo se añadía a los 9,5 litros del concentrado de bicarbonato (Nefrofundin®, Pharmacia, Madrid) sodio fosfato dibásico® (Acofarma, Tarrasa) en una cantidad de 30 g (2 enfermos) y 40 g (11 enfermos), resultando, tras la mezcla con el preparado ácido y el agua, una concentración de fósforo en el líquido de diálisis de 3,78 y 5,16 mg/dl, respectivamente (media de los valores) (tabla I). El monitor usado en todos los estudios fue volumétrico (TR-321 EX®, Toray).

**Tabla I.** Cantidades añadidas de fosfato dibásico y composición de los líquidos de diálisis\*.

	Sin fósforo	30 g fosfato dibásico	40 g fosfato dibásico
Calcio (mg/dl)	7,0	7,0	7,0
Fósforo (mg/dl)	0,0	3,8	5,2
Glucosa (g/l)	1,5	1,5	1,5
$\text{Na}^+$ (mEq/l)	137,0	143,0	143,0
$\text{Cl}^-$ (mEq/l)	102,0	103,0	103,0
$\text{K}^+$ (mEq/l)	1,5	1,6	1,5
$\text{Mg}^{++}$ (mEq/l)	1,0	1,0	1,0
$\text{HCO}_3^-$ (mEq/l)	39,0	39,0	39,0

\* media de las determinaciones.

Las muestras de sangre para calcio, fósforo y determinaciones hormonales se centrifugaron y congelaron hasta su determinación.

El calcio total, fósforo, urea e iones se determinaron en un autoanalizador Hitachi 917 (Boehringer Mannheim), el Ca<sup>++</sup> por electrodo selectivo (autoanalizador NOVA), la insulina por inmunoensayo de micropartículas (autoanalizador IMX, Abbott), el 1,25(OH)2D3 por método radioisotópico (HRR Kit, Incstar Corporation, Sillwater, Minn, USA), la calcitonina por RIA (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA) y la PTH intacta por RIA (Nichols Institute, Netherlands).

Para eludir la variabilidad interindividual, los valores de PTH, Ca<sup>++</sup> y fósforo se expresan en términos absolutos y porcentuales en relación la valor basal (tiempo 0 de diálisis). De los valores porcentuales se calculó la variación porcentual (delta).

Para la valoración estadística se utilizó el análisis de la varianza para comparar los datos secuenciales en cada fase con la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples, el test de Wilcoxon para comparación de las dos fases de cada estudio. La relación entre las variables analizadas se hizo mediante el coeficiente de correlación. Los resultados se expresan como media ± error estándar (X ± ES). Valores de p < 0,05 se consideraron significativos.

## RESULTADOS

En la HD sin fósforo (HD-SF) se observó un aumento significativo del calcio total y Ca<sup>++</sup> (tabla II).

La relación Ca<sup>++</sup>/calcio total antes de la HD (42 ± 2%) fue similar a la observada después de la HD (41 ± 1,5%). Los niveles de PTH disminuyeron progresiva y significativamente durante la HD (tabla II). La fosforemia disminuyó a partir de los 60 minutos de la HD, alcanzando su valor más bajo a los 180 minutos. La calcitonina aumentó de forma no significativa al final de la HD (200 ± 49 frente a 154 ± 27 pg/ml).

Cuando se usó un concentrado con fósforo en el líquido de diálisis (HD-CF), tanto el calcio total como el Ca<sup>++</sup> aumentaron significativamente (tabla II). La relación Ca<sup>++</sup>/calcio total fue similar antes y después de la HD (40 ± 2 frente a 39 ± 3%, respectivamente). Los valores medios de fosforemia y PTH no se modificaron (tabla II). En 3 enfermos se observó un aumento neto de la parathormona. Los valores de calcitonina no se modificaron (188 ± 38 vs 144 ± 26 pg/ml).

Expresados los resultados como porcentaje del valor prediálisis, en la HD sin fósforo los valores de la PTH, Ca<sup>++</sup> y fósforo al final de la HD (T180) representaron el 46 ± 9, 122 ± 3 y 52 ± 2%, respectivamente, mientras que en la HD con fósforo representaron el 81 ± 14, 114 ± 6 y 94 ± 7%, respectivamente (fig. 1). Así la variación porcentual (delta) de los valores de la PTH y fósforo al final de la HD sin fósforo (-53 ± 9 y -49 ± 2%, respectivamente) fue superior a la observada en la HD con fósforo (-19 ± 14 y 6 ± 6%, respectivamente) (p < 0,001). El delta de Ca<sup>++</sup> en la HD-SF (22 ± 3%) fue superior al observado en la HD-CF (14 ± 6%) (p = 0,07).

Los niveles sanguíneos de K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> y urea disminuyeron y los de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> aumentaron significati-

**Tabla II.** Parámetros sanguíneos del metabolismo fosfocálcio [x ± (ES)].

Tiempo (minutos)	Diálisis sin fósforo				Diálisis con fósforo			
	Calcio total (mg/dl)	Ca <sup>++</sup> (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	PTH (pg/ml)	Calcio total (mg/dl)	Ca <sup>++</sup> (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	PTH (pg/ml)
T0	9,40 (0,50)	3,66 (0,16)	6,31 (0,36)	309 (55)	9,80 (0,50)	3,73 (0,14)	5,74 (0,43)	227 (58)
T60	9,95 (0,34)	4,38** (0,14)	3,71*** (0,27)	187** (61)	10,17 (0,26)	4,05 (0,20)	5,61 (0,36)	226 (83)
T120	10,21 (0,30)	4,39** (0,21)	3,30*** (0,17)	167** (55)	10,33 (0,31)	4,06* (0,24)	5,23 (0,28)	224 (98)
T180	10,70** (0,63)	4,62** (0,16)	3,18*** (0,20)	181** (72)	10,60* (0,50)	4,25* (0,21)	4,98 (0,20)	266 (133)

\*p < 0,05 frente a T0; \*\*p < 0,01 frente a T0; \*\*\*p < 0,001 frente a T0.

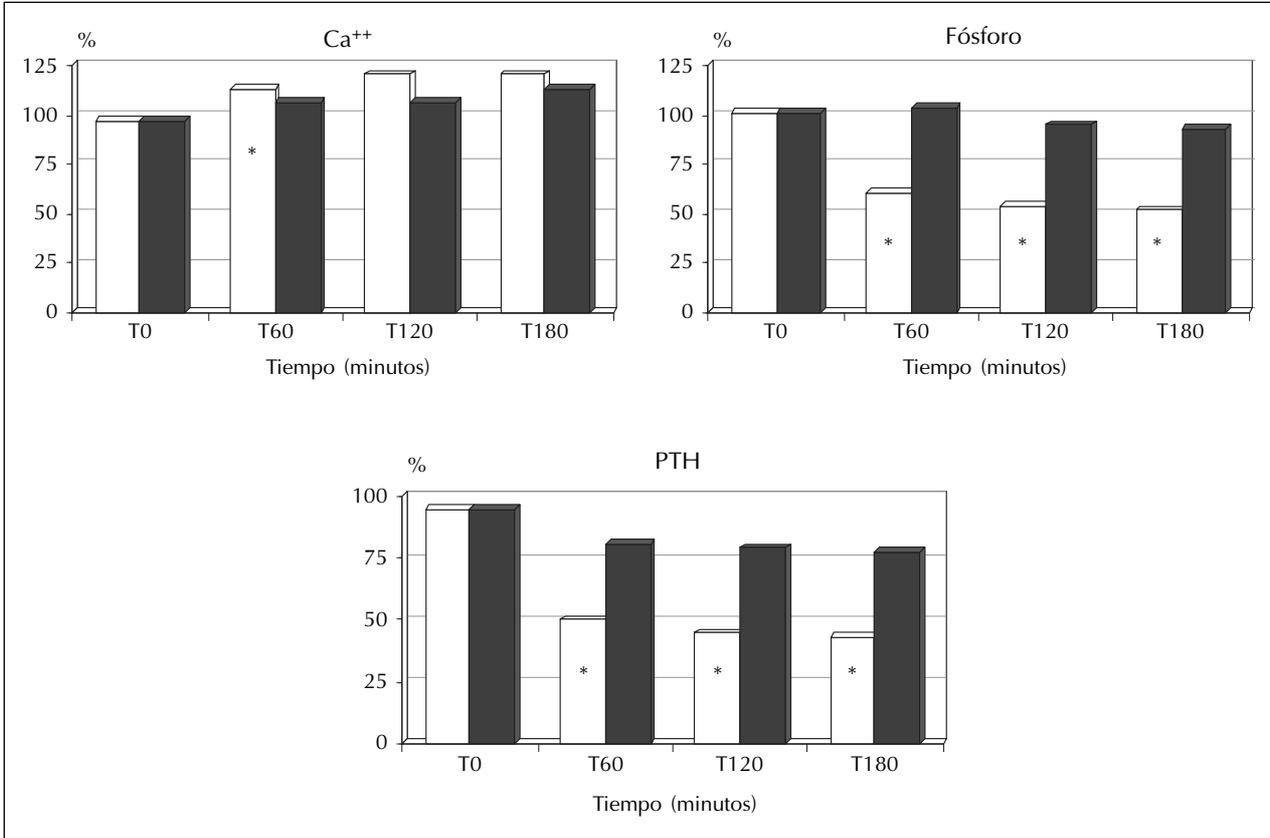


Fig. 1.—Valores porcentuales de Ca<sup>++</sup>, fósforo y parathormona (PTH) en la hemodiálisis sin fósforo (fondo claro) y en la hemodiálisis con fósforo (fondo oscuro). (\*significativo frente a diálisis con fósforo).

vamente siendo similares las variaciones observadas en las dos diálisis. No existieron diferencias en la concentración de 1,25(OH)2D3 entre los dos procedimientos (HD-SF: 25 ± 1,4 pg/ml; HD-CF: 27 ± 2 pg/ml).

En análisis del líquido de diálisis coleccionado evidenció un balance negativo total de fósforo de -1155 ± 65 mg/3 horas en la HD-SF y de -310 ± 169 mg/3 horas en la HD-CF. El balance de calcio fue positivo y similar en las dos fases (HD-SF: 344 ± 306 mg/3 horas; HD-CF: 290 ± 316 mg/3 horas).

Aunque no disponemos de una gama de valores desde hipocalcemia a hipercalcemia que nos permitan construir una verdadera curva PTH-calcio, la confrontación de los valores obtenidos de Ca<sup>++</sup> (mg/dl) y PTH (% del valor prediálisis) evidenció una desviación hacia la derecha de la respuesta de la PTH en la HD-CF en relación a la HD-SF (fig. 2).

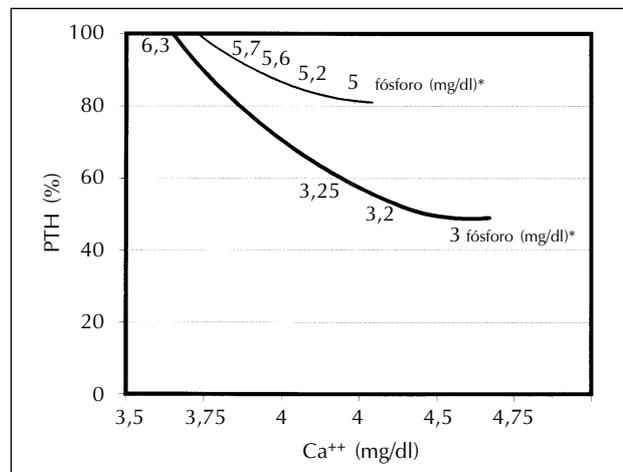


Fig. 2.—Respuesta de la PTH al aumento del Ca<sup>++</sup> en la hemodiálisis sin fósforo (trazo grueso) y en la hemodiálisis con fósforo (trazo fino). (\*los números corresponden a los valores medios de fosforemia).

## DISCUSION

El objetivo principal de este proyecto fue estudiar la influencia que tiene la hiperfosforemia sobre los cambios de secreción de PTH inducidos por el calcio.

De los resultados obtenidos podemos concluir que, mientras en la HD convencional con un concentrado de calcio de 7 mg/dl se produce una disminución de la secreción de PTH, cuando se impide la disminución de la hiperfosforemia prediálisis, la PTH no se suprime, llegando incluso en algunos casos a aumentar. La disminución porcentual de la PTH en la HD convencional fue muy superior a la observada en las HD con fósforo. Esto sugiere que la corrección de la hiperfosforemia es necesaria para que se evidencie el efecto supresor del calcio sobre la PTH.

Caben varias consideraciones sobre el efecto de la hiperfosforemia sobre la producción de PTH.

En nuestro estudio, observamos que el incremento del calcio total y del  $Ca^{++}$  fue menor en la HD con fósforo que en la HD convencional. La causa de este freno a la elevación del calcio en presencia de hiperfosforemia no está clara. No parece atribuible a una interferencia por el fósforo de la transferencia dialítica de calcio, ya que en los casos que analizamos el flujo de calcio durante la HD no observamos diferencias entre los diversos procedimientos.

Las modificaciones del  $Ca^{++}$  fueron paralelas a las del calcio total como lo evidencia la persistencia de la relación  $Ca^{++}$ /calcio total durante la HD, y similares en ambos procedimientos, lo que descarta la participación de posibles alteraciones en las fracciones ligadas de calcio.

Se ha sugerido que el descenso del fósforo promueve la suelta del calcio óseo lo que explicaría parte del aumento del calcio inducido por la HD<sup>14</sup>. En otro sentido, se ha comprobado que el descenso de la calcemia producido por infusión de fósforo en enfermos con insuficiencia renal se debe a disminución del flujo del calcio desde el hueso al espacio extracelular<sup>15</sup>. Podría argumentarse, entonces, que, en nuestro estudio, la hiperfosforemia impide el aumento dialítico del calcio interfiriendo con este mecanismo. Este razonamiento se sustenta también en otras observaciones. Estudios «in vitro» han demostrado una disminución de la liberación ósea del calcio al aumentar la concentración de fósforo del líquido perfundido<sup>16</sup>. Por otra parte, Rodríguez y cols. comprobaron en ratas urémicas que una disminución del fósforo de la dieta normalizaba la respuesta calcémica a la PTH sin cambios en los niveles de calcitriol, y que la presencia de PTH era necesaria para evidenciar la resistencia al efecto calcémico de la PTH (fenómeno de retroregulación negativa de receptores)<sup>17,18</sup>. Así, en nuestro estudio,

los menores niveles de calcio en el HD con fósforo podrían atribuirse a menor disponibilidad, por saturación con el fósforo, del reservorio cálcico óseo movilizable y a una menor respuesta a la PTH por reducción del número de receptores concomitantes a los mayores niveles de PTH observados en esta modalidad de diálisis.

No se puede descartar que la hiperfosforemia, juntamente con el aporte dialítico de calcio, induzca precipitación de depósitos tisulares de fosfato cálcico lo que atenuaría el aumento del calcio.

Pese a estas observaciones, y cualquiera que sea la causa de la minoración del incremento del calcio durante la diálisis con fósforo, no parece que este hecho explique en su totalidad la pérdida de supresión de la secreción de la PTH durante la hiperfosforemia.

Si bien el incremento del calcio total y  $Ca^{++}$  en la HD con fósforo fue inferior al de la HD convencional, el  $Ca^{++}$  en aquella aumentó un 14%. Con elevaciones similares de  $Ca^{++}$  otros investigadores han observado, en la HD convencional con una concentración de calcio de 7 mg/dl, una supresión de la PTH<sup>19</sup>. En nuestro estudio, sin embargo, los valores de PTH no se modificaron en la HD-CF.

El efecto de la hiperfosforemia sobre la producción de PTH tampoco parece ser mediado por las modificaciones del  $Mg^{2+}$ , ya que los cambios de éste fueron similares en los dos tipos de diálisis.

Aunque la hiperfosforemia puede influir en la síntesis y secreción de la PTH de forma indirecta a través de las modificaciones de los niveles de  $1,25(OH)2D3$ , en caso de insuficiencia renal avanzada con incapacidad renal para la síntesis de este metabolito activo, este efecto es inoperante<sup>8</sup>. Por otra parte, los niveles de  $1,25(OH)2D3$  de nuestros enfermos fueron iguales en las dos fases de los estudios. Por todo ello, se excluye el papel de la vitamina D en las diferencias observadas en el comportamiento de la PTH.

Estos hechos juntamente con la constatación en la curva de respuesta de la PTH al balance positivo de calcio de que a igual concentración de  $Ca^{++}$  hay mayores niveles de PTH en presencia de hiperfosforemia sugieren que ésta puede neutralizar el efecto supresor del calcio sobre la PTH y estimular directamente la secreción de la hormona. Ambas posibilidades se sustentan, además, en hallazgos experimentales recientes. «In vitro» la elevación del fósforo del medio de incubación impide la inhibición normal de la PTH por el calcio y promueve su secreción<sup>20,21</sup>.

La respuesta de la PTH a las variaciones del calcio en presencia de hiperfosforemia no es uniforme. Fine y cols. comprobaron que la elevación de la fosforemia mediante la adición de fósforo al líquido de

diálisis durante 3 meses inducía un aumento de la PTH en 50% de los enfermos urémicos sin efecto en el resto que tenían mayores niveles plasmáticos de aluminio<sup>22</sup>. Pese a las diferencias metodológicas entre el estudio de Fine y el nuestro (en aquél se analiza el efecto de la hiperfosforemia crónica mantenida sobre PTH, en el presente estudio se analiza el efecto de la hiperfosforemia en la respuesta de PTH a modificaciones agudas de la calcemia), nuestros resultados revelan también variabilidad en la respuesta de la PTH a la HD-CF, con aumento neto de la hormona en algunos casos y ausencia de modificación o descenso de sus niveles en otros. Desconocemos la causa de esta diversidad de respuesta. En nuestro estudio en la HD-CF no se observó correlación entre los niveles de PTH alcanzados y valores plasmáticos de aluminio post-DFO, valores basales de PTH ni tiempo de estancia en hemodiálisis.

No podemos definir los mecanismos por los que la hiperfosforemia interfiere o modula la respuesta de la PTH al aumento del calcio durante la HD. Teóricamente, son varias las explicaciones posibles. El aumento del fósforo podría modificar la intensidad o el efecto de los acontecimientos celulares (elevación de inositol trifosfato, diacilglicerol y proteína quinasa) que siguen a la estimulación del sensor del calcio<sup>23,24</sup>. La hiperfosforemia puede inducir modificaciones de los niveles de cAMP que, «in vitro», es un potente secretagogo de la PTH<sup>25</sup>. Por último, el fósforo podría intervenir en el proceso de secreción modulando el metabolismo celular de la PTH o el proceso de exocitosis de las vesículas secretoras en las que se almacena la hormona.

En resumen, nuestros hallazgos demuestran, por primera vez, que en enfermos urémicos en diálisis y de forma aguda, las hiperfosforemias, además de atenuar la elevación dialítica de la calcemia, interfiere la supresión de la PTH inducida por aquélla, modulándola y ejerciendo un estímulo secretor directo adicional.

## BIBLIOGRAFIA

- Silver J, Moallen E, Epstein E, Klau R, Naveh-Many T: New aspects in the control of parathyroid hormone secretion. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3: 379-385, 1994.
- Russell J, Lettieri D, Sherwood LM: Direct regulation by calcium of cytoplasmic messenger ribonucleic acid coding for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *J Clin Invest* 72: 1851-1855, 1983.
- Naveh-Many T, Friedlander MM, Mayer H, Silver J: Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA) but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology* 125: 275-280, 1989.
- Hughes RMR, Maussler MR: 1,25-dihydroxycholecalciferol receptors in parathyroid glands. *J Biol Chem* 253: 1065-1069, 1978.
- Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM: Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 78: 1296-1301, 1986.
- Slatopolsky E, Bricker NS: The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 4: 141-146, 1973.
- López-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E: Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 259: F342-F437, 1990.
- Lucas PA, Brown RC, Woodhead JS, Coles GA: 1,25-dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advance chronic renal failure: Effects of simultaneous protein and phosphorus restriction. *Clin Nephrol* 25: 7-10, 1986.
- Condamine L, Vztovnik F, Friedlander G, Menaa C, Garabedian M: Local action of phosphate depletion and insulin-like factor 1 on in vitro production of 1,25-dihydroxyvitamin D by cultured mammalian kidney cells. *J Clin Invest* 94: 1673-1679, 1994.
- Portale AA, Halloran BP, Curtis-Morris J: Physiologic regulation of serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 83: 1494-1499, 1989.
- Combe C, Aparicio M: Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 46: 1381-1386, 1994.
- Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritler C, Zhong M, Dusso A, MacDonald, Brown A: Dietary phosphate restriction suppresses preproPTH mRNA independent of 1,25(OH)2D3 and ionized calcium in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 6: 889, 1995 (Abstract).
- Almadén Y, Hernández A, Torregrosa V, Campistol J, Torres A, Rodríguez M: High phosphorus directly stimulates PTH secretion by human parathyroid tissue. *J Am Soc Nephrol* 6: 957 (Abstract).
- Carney SL, Gillies AHB: Acute dialysis hypercalcemia and dialysis phosphate loss. *Am J Kidney Dis* 11: 377-382, 1988.
- Kaye M: Hypocalcemia after an acute phosphate load is secondary to reduced calcium efflux from bone; studies in patients with minimal renal function and varying parathyroid activity. *J Am Soc Nephrol* 6: 273-280, 1995.
- Somerville PJ, Kaye M: Action of phosphorus on calcium release in isolated perfused rat tail. *Kidney Int* 22: 348-354, 1982.
- Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Llach F: Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int* 40: 1063-1068, 1991.
- Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld AJ, Llach F: Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphorus and its effects on calcitriol. *Kidney Int* 40: 1055-1062, 1991.
- Saha H, Pietila K, Mustonen J, Pasternack A, Morsky P: Acute effect of dialysate calcium concentration and intravenous vitamin D3 on the secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 38: 145-148, 1992.
- Nielsen PK, Feldt-Rasmussen U, Olgaard K: A direct effect in vitro of phosphate on PTH release from bovine parathyroid tissue slices but not from dispersed parathyroid cells. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1762-1768, 1996.
- Rodríguez M, Almadén Y, Hernández A, Torres A: Effect of phosphate on the parathyroid gland: direct and indirect? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5: 321-328, 1996.
- Fine A, Cox D, Fontaine B: Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol* 3: 1947-1953, 1993.

P. GOMEZ-FERNANDEZ y cols.

23. Brown EM, Gamba G, Riccardi R, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert J: Cloning and characterization of a extracellular  $Ca^{++}$  sensign receptor from bovine parathyroid cells. *Nature* 366: 575-580, 1993.
24. Kifor O, Kifor I, Brown EM: Effects of high extracellular calcium concentrations on phosphoinositide turnover and inositol phosphate metabolism in dispersed bovine parathyroid cells. *J Bone Miner Res* 7: 1327-1336, 1992.
25. Brown EM, Watson EJ, Leombruno R, Underwood RH: Extracellular calcium is not necessary for acute, low calcium or dopamine-stimulated PTH secretion in dispersed bovine parathyroid cells. *Metabolism* 32: 1038-1044, 1983.