

Efecto de la hiperfosforemia aguda intradiálisis sobre la secreción de parathormona (PTH)

P. Gómez-Fernández, G. Silgado, G. Velasco, R. Pérez-Mijares, M. Ramos, D. Torán, Y. Almadén* y M. Almaraz

Servicio de Nefrología. Hospital del SAS. Jerez. *Unidad de Investigación. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

La hiperfosforemia interviene en la génesis del hiperparatiroidismo secundario urémico disminuyendo los niveles séricos de Ca^{++} y de $1,25(OH)2D3$. Datos recientes sugieren una participación directa del fósforo en la secreción de parathormona (PTH). El objetivo de este estudio fue analizar la influencia de la hiperfosforemia aguda en la producción de PTH en enfermos urémicos tratados con hemodiálisis (HD).

En 6 enfermos con insuficiencia renal crónica se compararon los niveles de los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico obtenidos durante una HD convencional de 5 horas (HD-SF) con los de una HD en la que a los 120 minutos se cambiaba el líquido de diálisis por otro con una concentración de fosfato de 6 mg/dl (HD-CF).

El balance de calcio fue igual en ambas HD. El comportamiento de los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico (disminución de fosforemia y PTH, y aumento del Ca^{++} sérico) fue similar en las dos HD hasta el minuto 120 (T120). A partir de entonces, en la HD-CF se observó un aumento significativo de la fosforemia (T120: $3,2 \pm 0,18$ mg/dl frente a T180: $5,4 \pm 0,3$, $p < 0,01$) y un descenso del Ca^{++} (T120: $4,11 \pm 0,06$; T180: $3,8 \pm 0,07$, $p < 0,05$). Tras la introducción del concentrado de fosfato, la evolución descendente de los niveles de PTH se interrumpió, aumentando sus valores (T0: 458 ± 139 pg/ml; T120: 212 ± 88 pg/ml, $p < 0,01$; T180: 274 ± 107 pg/ml, $p < 0,05$ frente a T120). Este comportamiento de la PTH en la HD-CF fue similar al observado en otro grupo de enfermos en los que, a la mitad de la HD, se inducía, cambiando la concentración del calcio del líquido de diálisis de 7 a 6,5 mg/dl, un ligero descenso de los niveles séricos de Ca^{++} . Nuestros hallazgos demuestran que en los enfermos urémicos la hiperfosforemia aguda promueve un aumento de la secreción de PTH, fundamentalmente, por sus efectos sobre el Ca^{++} .

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

Recibido: 10-XII-97.

En versión definitiva: 29-V-98.

Aceptado: 31-V-98.

Correspondencia: Dr. Pablo Gómez-Fernández.

Servicio de Nefrología.

Hospital del SAS.

Ctra. Circunvalación, s/n.

11407 Jerez.

EFFECT OF ACUTE INTRADIALYSIS HYPERPHOSPHOREMIA ON PARATHORMONE (PTH) SECRETION

SUMMARY

Hyperphosphoremia is said to cause secondary hyperparathyroidism by depressing ionized calcium plasma levels and by affecting serum calcitriol levels. Recent studies suggest a direct stimulatory role of phosphorus in PTH production. The aim of this study was to analyse the influence of acute hyperphosphoremia on PTH production. The study was performed on 6 stable patients on regular dialysis therapy. We compared the biochemical data and phospho-calcium metabolism parameters obtained from a conventional five hours hemodialysis session (C-HD) with those obtained during a hemodialysis in which, after 120 minutes, a dialysate with phosphate (6 mg/dl) was used (P-HD).

The calcium balance was similar in both HD. We observed a similar behavior of the phospho-calcium metabolism parameters in both procedures until the 120 minutes (T120). From then, in the P-HD it was observed a significant increase of phosphorus serum levels (T120: 3.2 ± 0.18 mg/dl; T180: 5.44 ± 0.38 mg/dl ($p < 0.05$). It was also observed a decrease in Ca^{++} (T120: 4.1 ± 0.06 ; T180: 3.8 ± 0.07 mg/dl). After the introduction of the phosphate dialysate, the PTH levels increased significantly (T120: 212 ± 88 ; T180: 274 ± 107 pg/ml; ($p < 0.05$). The PTH behavior in P-HD was similar to that observed in HD patients when a slight decrease of serum Ca^{++} was induced by changing calcium concentration of dialysate.

Our results demonstrate that in uremic patients the intradialytic acute hyperphosphoremia increases PTH production by depressing ionized calcium plasma levels.

Key words: **Hemodialysis Phosphorus Parathormone.**

INTRODUCCION

La retención de fósforo desempeña un papel muy importante en la génesis del hiperparatiroidismo secundario urémico¹. Este efecto se atribuye al descenso de la calcemia y de los niveles de 1,25(OH)2D3, y a la resistencia a la acción de la PTH inducidos por la hiperfosforemia^{2,3}. Estudios recientes demuestran que *in vitro* el fósforo ejerce un efecto estimulador directo sobre la síntesis y secreción de PTH^{4,6}. En un estudio previo, comprobamos que la hiperfosforemia mantenida durante la HD, sin cambios en el balance positivo de calcio, impedía la inhibición normal de la PTH inducida por la diálisis⁷. Este hecho sugería que *in vivo* también existe un efecto adicional del fósforo sobre la PTH.

Para verificar y analizar los posibles efectos directos del fósforo sobre la PTH *in vivo*, en el presente trabajo comparamos los parámetros del metabolismo fosfocálcico en una HD convencional con los obtenidos en otra HD idéntica en la que a las dos horas y tras normalización de la fosforemia, se introducía un líquido de diálisis con fósforo para producir hiperfosforemia.

PACIENTES Y METODOS

El estudio se realizó en 6 enfermos varones con insuficiencia renal crónica (IRC) en terapia con HD durante 27 ± 14 (5-96) meses. Todos los enfermos dieron su consentimiento informado. La edad era 52 ± 6 años (35-68). La causa de la IRC era: glomerulonefritis crónica 2; poliquistosis renal 2; nefropatía intersticial 1; nefroangiosclerosis 1. Ninguno de los enfermos recibía tratamiento con 1,25(OH)2D3 oral ni intravenoso desde, al menos, 3 meses antes del estudio y, en todos los casos, el test de desferroamina para el aluminio era negativo. Como quelante del fósforo todos los pacientes recibían carbonato cálcico cuya dosis se mantuvo inalterada durante el estudio. Se solicitó a los enfermos que hicieran la misma dieta en el día previo a cada estudio.

El estudio se hizo en dos sesiones de HD, de 5 horas de duración, separadas por un intervalo de 48 horas y siguiendo siempre la misma secuencia. En la primera HD se usaba un líquido de diálisis convencional con una concentración de calcio de 7 mg/dl (HD-SF). En la segunda HD(HD-CF), durante

las dos primeras horas se usaba un líquido de diálisis idéntico al de la primera HD. Inmediatamente después de la segunda hora (T120), se cambiaba a un líquido de diálisis al que se le había añadido fosfato. Para elaborar el líquido de diálisis con fosfato se añadieron 47 gr de fosfato sódico dibásico (Acofarma, Tarrasa) al concentrado de bicarbonato. Tras la mezcla con el elemento ácido y el agua, la concentración de fosfato del líquido de diálisis era de 6 mg/dl. La concentración de los otros componentes era igual en los dos líquidos usados en el estudio. Las dos fases de cada estudio se hicieron siempre a la misma hora, tras 6 h de ayuno que se mantuvo durante la HD. Las condiciones de la diálisis (flujo de sangre y de líquido de diálisis, y ultrafiltración) y el dializador fueron iguales en las dos fases. El monitor usado en todos los estudios fue volumétrico (TR-321 EX®, Toray).

Antes de cada HD (T0), durante la HD con intervalos variables de 1/2 y 1 hora (T60, T90, T120, T180, T270) y al final de la HD (T300), se extraía sangre para determinación de calcio total, Ca⁺⁺, fósforo, PTH, calcitonina, K⁺, Mg y urea. Antes y al final de la HD se determinaban, además, niveles sanguíneos de insulina, y 1,25(OH)2D3 al final de la HD. En tres enfermos se recogió horariamente el efluente del líquido de diálisis para estudio de la transferencia de calcio y fósforo. La persona que realizó las determinaciones analíticas desconocía el tipo de líquido de diálisis usado.

El calcio total, fósforo, urea e iones se determinaron en un autoanalizador Hitachi 917 (Boehringer Mannheim), el Ca⁺⁺ 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, Silwater, Minn.), 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⁺⁺ y fósforo se expresan en términos absolutos y porcentuales en relación al valor basal (T0) y al obtenido en el minuto 120 (T120). De los valores porcentuales se calculó la variación porcentual (delta).

El estudio estadístico se hizo con el programa Rsigma. Para la comparación de los valores secuenciales de cada fase se usó el análisis de la varianza con la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples, y el test de Wilcoxon para comparación de las dos fases de cada estudio. Los valores de PTH antes y después de la introducción del concentrado de fosfato fueron analizados mediante el test de los signos. La relación entre las va-

riables analizadas se hizo mediante el coeficiente de correlación y la regresión lineal múltiple. Los resultados se expresan como media \pm error estándar ($X \pm ES$). Valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

Concluido el estudio, y tras comprobar que la HD con fosfato producía una disminución de los niveles séricos de Ca⁺⁺, realizamos un estudio complementario en otros 5 enfermos con IRC, de edad similar al primer grupo, que no recibían terapia con vitamina D. En este grupo de enfermos comparamos los valores de PTH, Ca⁺⁺ y fósforo obtenidos en una HD de 4 horas con una concentración de calcio del líquido de diálisis de 7 mg/dl con los obtenidos en otra HD en la que a las dos horas se cambiaba la concentración de calcio del líquido de diálisis a 6,5 mg/dl. Los resultados de este grupo se compararon con el otro grupo de enfermos mediante el test de Mann Witney.

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se reflejan los valores de los parámetros del metabolismo fosfocálcico. En la HD sin fosfato se observó un aumento del calcio total y del Ca⁺⁺. Los valores de PTH disminuyeron a partir de los 60 minutos alcanzando su valor más bajo al final de la HD. La fosforemia disminuyó significativamente con estabilización de sus valores a partir de los 180 minutos. Los valores de calcitonina aumentaron durante la HD. El comportamiento de estos parámetros durante la segunda HD (HD con fosfato) fue similar a los observados en la primera HD hasta los 120 minutos, momento en el que se introduce el concentrado de fosfato. A partir de entonces, los niveles séricos de fósforo aumentaron y el Ca⁺⁺ disminuyó. No obstante, todos los valores de Ca⁺⁺ desde T120 fueron superiores a los observados antes de la HD. La PTH aumentó desde la introducción del concentrado de fosfato.

En un análisis comparativo entre los dos procedimientos considerando los valores porcentuales finales (T300) en relación con los iniciales (T0), el aumento porcentual (delta) del Ca⁺⁺ en la HD sin fosfato ($15 \pm 2\%$) fue superior al de la HD con fosfato ($8 \pm 3,5\%$) mientras que la disminución porcentual del fósforo y PTH fue mayor en la HD sin fosfato ($-46 \pm 9\%$ y $-69 \pm 3\%$ frente a $7,5 \pm 9\%$ y $-49 \pm 5\%$, respectivamente, $p < 0,001$) ([fig. 1](#)). Analizando los valores al final de la HD (T300) en términos porcentuales en relación a los obtenidos en el T120 (antes de introducción del concentrado de fosfato en la segunda HD), la variación porcentual del Ca⁺⁺ en la HD sin fosfato ($-3 \pm 3\%$) fue menor que en la HD

Tabla I. Parámetros sanguíneos del metabolismo fosfo-cálcico en la diálisis convencional (diálisis sin fósforo) y en la diálisis en la que, a partir de los 120 minutos, se introduce líquido de diálisis con fósforo (diálisis con fósforo) [x ± (ES)].

	Tiempo (minutos)	Calcio total (mg/dl)	Ca++ (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	PTH (pg/ml)	Calcitonina (pg/ml)
1ª HD:						
Diálisis sin fósforo	T0	8,4 (0,2)	3,53 (0,14)	5,83 (0,61)	516 (149)	176 (61)
	T60	9,4 (0,2)	4,11* (0,05)	3,69* (0,36)	242* (86)	185 (53)
	T120	9,9* (0,5)	4,19* (0,09)	3,35* (0,27)	222* (88)	181 (50)
	T180	9,6* (0,3)	4,48* (0,11)	3,26* (0,32)	194* (70)	220 (69)
	T210	10,3* (0,4)	4,42* (0,10)	3,33* (0,33)	201* (77)	216 (73)
	T270	10,2* (0,1)	4,31* (0,11)	3,06* (0,35)	190* (69)	215 (53)
	T300	10,8* (0,3)	4,06* (0,14)	3,00* (0,39)	180* (66)	257* (83)
	2ª HD					
Diálisis con fósforo ⇒	T0	8,5 (0,2)	3,29 (0,12)	5,73 (0,46)	458 (139)	217 (49)
	T60	8,9 (0,3)	4,07 (0,12)	3,72* (0,25)	229* (81)	275 (91)
	T120	9,75* (0,5)	4,11* (0,06)	3,20* (0,18)	212* (88)	232 (53)
	T180	9,81* (0,3)	3,81* (0,07)	5,44*# (0,38)	274*# (107)	233 (70)
	T210	9,60 (0,26)	3,84* (0,17)	5,76# (0,35)	282* (114)	202 (51)
	T270	9,51 (0,44)	3,66*# (0,16)	5,92# (0,4)	250* (98)	237 (69)
	T300	10,15* (0,30)	3,53# (0,18)	5,74# (0,21)	259*# (99)	251 (79)

*: p < 0,01 frente a T0; #: p < 0,05 frente a T120. La flecha indica el momento de la introducción del líquido de diálisis con fósforo.

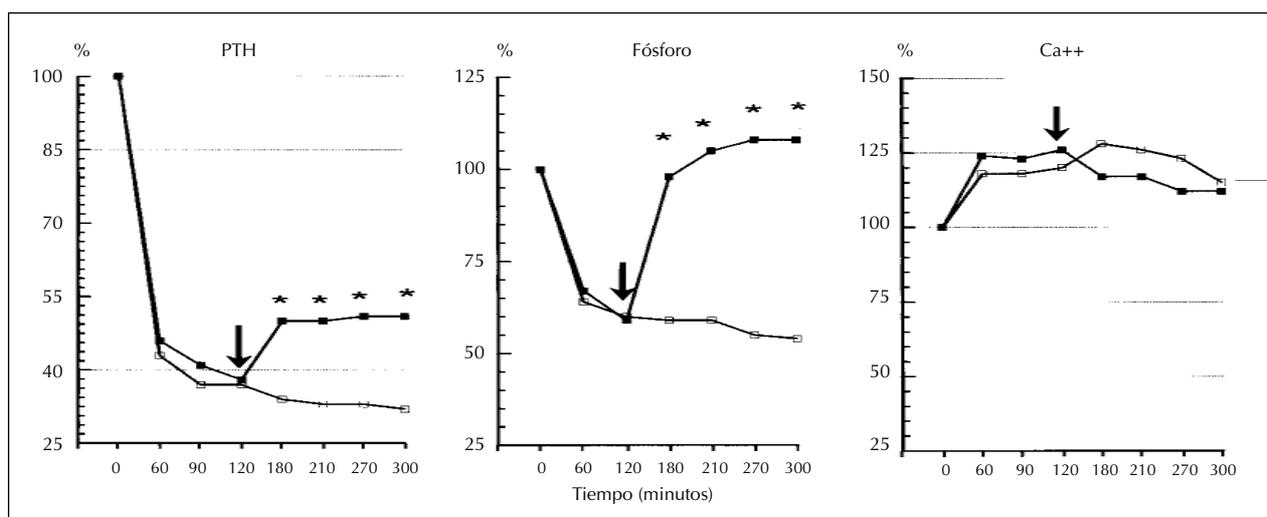


Fig. 1.—Valores porcentuales (% del valor prediálisis) de PTH, fósforo y Ca++ en la hemodiálisis convencional (cuadrados claros) y en la hemodiálisis con fósforo (cuadrados oscuros). La flecha indica el momento de la introducción del líquido de diálisis con fósforo. *: diferencia significativa frente a diálisis convencional.

Tabla II. Parámetros del metabolismo fosfo-cálcico en 5 enfermos en los que se realizó una hemodiálisis (HD) con una concentración de calcio de 7 mg y otra en la que a las dos horas se cambió a una concentración de calcio de 6,5 mg [$x \pm (ES)$].

Calcio líquido de diálisis:	Tiempo (minutos)	Ca (mg/dl)	%	PTH (pg/ml)	%	Fósforo (mg/dl)	%
1ª HD:							
7 mg/dl	T0	4,56 (0,08)	100	257 (55)	100	5,34 (0,9)	100
	T120	5,32** (0,04)	117 (2)	86** (13)	36 (4)	3,44** (0,5)	67 (6)
	T180	5,48** (0,04)	121 (3)	86** (14)	35 (3)	3,38** (0,4)	66 (6)
	T240	5,64** (0,04)	124 (2)	87** (15)	36 (4)	3,26** (0,3)	64 (6)
2ª HD							
7 mg/dl	T0	4,72 (0,04)	100	260 (89)	100	4,85 (0,8)	100
	T120	5,43** (0,03)	116 (2)	81** (18)	37 (5)	3,08** (0,4)	66 (6)
6 mg/dl	T180	5,36** (0,1)	113 (3)	98* (21)	45# (6)	3,05** (0,3)	66 (7)
	T240 (n: 4)	5,28** (0,2)	112 (5)	111* (31)	44# (7)	2,87** (0,5)	62 (4)

*: $p < 0,05$ frente a T0; **: $p < 0,01$ frente a T0; #: $p < 0,05$ frente a 1ª HD; %: porcentaje respecto a T0.

con fosfato ($-14 \pm 2,6\%$) ($p < 0,05$), mientras que el delta del fósforo y de la PTH fue de signo contrario en los dos procedimientos (HD sin fosfato: fósforo: $-10 \pm 8\%$, PTH: $-15 \pm 3\%$; HD con fosfato: fósforo: $+82 \pm 8\%$, PTH: $+30 \pm 10\%$, $p < 0,001$).

La relación $Ca^{++}/$ Calcio total disminuyó a partir de la introducción del líquido de diálisis con fosfato (T120: $42,6 \pm 2\%$; T300: $34,7 \pm 1,3$, $p < 0,01$). Esta

relación disminuyó, pero no significativamente, en la HD sin fosfato (T120: $42,6 \pm 2\%$; T300: $37,7 \pm 2\%$).

La transferencia horaria y total de calcio fue similar en las dos diálisis (HD sin fosfato: 1ª h: 193 ± 74 ; 2ª h: 131 ± 45 ; 3ª h: 121 ± 43 ; 4ª h: 97 ± 46 ; 5ª h: 96 ± 41 ; total: 639 ± 247 mg; HD con fosfato: 1ª h: 202 ± 96 ; 2ª h: 126 ± 58 ; 3ª h: 112 ± 49 ; 4ª h: 76 ± 24 ; 5ª h: 85 ± 44 ; total: 602 ± 206 mg). El balance total de fósforo fue $-1092 \pm 112/5$ h en la HD sin fosfato y -8 ± 164 mg/5 h en la HD con fosfato. En esta última, el balance horario de fósforo fue negativo (pérdida de fósforo) hasta la introducción del concentrado de fosfato, cambiando entonces el sentido de la transferencia (ganancia de fósforo) (fig. 2).

Los niveles de insulina, urea, K+ y Mg disminuyeron en cuantía similar en los dos procedimientos. No se observaron diferencias en los valores de $1,25(OH)2D3$ entre las dos diálisis (HD-SF: 14 ± 1 pg/ml; HD-CF: 13 ± 1 pg/ml).

En la tabla II se expresan los valores de los parámetros del metabolismo fosfo-cálcico obtenidos en el estudio complementario de otro grupo de enfermos en los que en la segunda HD se disminuía, a partir de las dos horas, la concentración del calcio del líquido de diálisis. Comparado con la HD con una concentración de calcio de 7 mg/dl en la que se comprueba un aumento progresivo de los niveles séricos de Ca^{++} , este desciende cuando se introduce el líquido de diálisis con una concentración de cal-

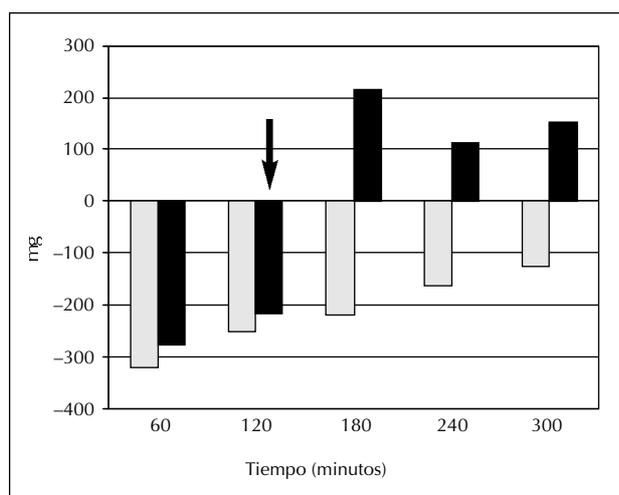


Fig. 2.—Transferencia horaria de fósforo en la hemodiálisis convencional (trama clara) y en la hemodiálisis con fósforo (trama oscura). La flecha indica el momento de introducción del líquido de diálisis con fósforo.

cio de 6,5 mg/dl. Este pequeño descenso del Ca⁺⁺ se acompaña de un cambio direccional de los niveles de PTH que comienzan a aumentar. Los valores porcentuales de la PTH observados tras la introducción del concentrado de 6,5 mg son superiores a los observados con el concentrado de 7 mg.

Comparando los valores de Ca⁺⁺ y PTH obtenidos antes (T120) y después (T180) de la introducción del líquido de diálisis con fosfato en un grupo de enfermos con los obtenidos antes (T120) y después (T180) de la introducción del líquido de diálisis con un calcio de 6,5 mg/dl en el otro grupo, el descenso porcentual del Ca⁺⁺ en el primero ($-8 \pm 0,3\%$) fue superior al del segundo ($-1,3 \pm 2\%$) ($p < 0,05$), sin embargo, no existieron diferencias significativas en las variaciones porcentuales (aumento) de PTH ($+31 \pm 10\%$ frente a $+21 \pm 5\%$, respectivamente).

DISCUSION

En los enfermos urémicos la restricción del fósforo de la dieta previene el aumento de la PTH independientemente de los cambios de la calcemia y de los niveles de 1,25(OH)2D3⁸. Por otra parte, la utilización de un líquido de diálisis con fosfato durante un período prolongado induce, en algunos enfermos urémicos, un aumento de los niveles de PTH, sin modificaciones de la calcemia ni del 1,25(OH)2D3⁹. Estos hechos son las únicas evidencias existentes de que *in vivo*, en enfermos urémicos, modificaciones «crónicas» de la fosforemia promueven, por acción directa, cambios en la producción de PTH. En nuestro conocimiento, no existe ningún estudio que analice *in vivo* el efecto de la hiperfosforemia aguda sobre la producción de PTH en la uremia. Este fue el objetivo del presente estudio.

Nuestros resultados muestran que las modificaciones del Ca⁺⁺, fósforo y PTH fueron similares, tanto en la dirección como en la magnitud, en la HD convencional y en la HD con fosfato hasta el minuto 120, momento en el que en uno de los procedimientos se introducía el concentrado con fosfato. A partir de entonces, en la HD con fosfato se evidenció, además de una elevación de la fosforemia, una interrupción del descenso intradiálisis de la PTH, invirtiéndose el sentido del cambio (niveles ascendentes). Los niveles de 1,25(OH)2D3 y las variaciones de Mg e insulina fueron iguales en las dos diálisis por lo que se descarta su participación en las diferencias observadas en la PTH. Este comportamiento de la PTH aconteció simultáneamente con una disminución del Ca⁺⁺ en relación a los valores previos a la introducción del concentrado con fos-

fato. Este descenso del Ca⁺⁺ limitó la elevación de la calcitonina que sí se produjo en la HD convencional.

La causa de esta reducción de los niveles séricos de Ca⁺⁺ no está clara. Dado que el balance de calcio fue igual que en la HD sin fosfato, no se puede argumentar una menor transferencia de calcio en la HD con fosfato. Se ha demostrado que la infusión de fósforo en enfermos urémicos reduce la salida de calcio desde el hueso, promoviendo una reducción del calcio total y del Ca⁺⁺⁸. Si bien este hecho puede contribuir a la reducción del Ca⁺⁺ observada en la HD con fosfato, la observación de igual aumento del calcio total en las dos diálisis y el descenso observado de la relación Ca⁺⁺/calcio total al final de la HD con fosfato sugieren que la disminución del Ca⁺⁺ es debida a la formación de complejos fosfo-cálcicos. Aunque en el presente estudio no determinamos los niveles de bicarbonato, en un estudio previo comprobamos que el uso de fosfato en el líquido de diálisis no modifica la ganancia habitual de bicarbonato durante una HD convencional⁷. Así las diferencias de Ca⁺⁺ no parecen atribuibles a diferencias de alcalosis entre los dos procedimientos. Hay que señalar, no obstante, que también en la HD convencional esta relación disminuyó aunque no significativamente. Es posible que la alcalosis inducida por la diálisis modifique la fracción de Ca⁺⁺ al final de la HD. En la HD con fosfato, el Ca⁺⁺ disminuiría, además, por la formación de complejos con el fósforo.

En la HD con fosfato, la interrupción del descenso de la PTH y su aumento se observaron simultáneamente al curso inverso (descenso) de los niveles de Ca⁺⁺. Teóricamente, este comportamiento de la PTH podría sugerir el denominado «fenómeno de histéresis». En los sujetos normales, el nivel de PTH es más alto durante la inducción de hipocalcemia por infusión de citrato que el observado al mismo nivel de Ca⁺⁺ después de la recuperación del Ca⁺⁺ tras el cese de la infusión¹¹. Es decir, hay una histéresis de la relación Ca⁺⁺/PTH cuando se invierte la dirección en la que cambia el Ca⁺⁺. Observaciones similares se han hecho en enfermos en hemodiálisis¹². Se ha comprobado, además, que este fenómeno depende de la concentración basal de Ca⁺⁺, siendo evidente cuando el Ca⁺⁺ es de 4,5-5,5 mg/dl, y de la tasa de reducción del Ca⁺⁺^{12,13}. No creemos que en nuestro estudio se evidencie histéresis. Los valores basales de Ca⁺⁺ de nuestros enfermos estaban en niveles en los que el fenómeno de histéresis es apenas perceptible. Por otra parte, el descenso del Ca⁺⁺ tras la introducción del concentrado de fosfato llevó a la PTH justo al sitio que le correspondía según la pendiente de la curva.

En conjunto, nuestros resultados sugerían la mediación del Ca^{++} en los cambios de la PTH observados en la HD con fósforo. Sin embargo, el hecho de que al final de la HD convencional con normofosforemia el descenso del Ca^{++} no se acompañase de modificaciones de la PTH suscitaba la posibilidad de que el fósforo tuviese un efecto adicional directo sobre la producción de la PTH. Por otra parte, dado que en presencia de hiperfosforemia mantenida la PTH es más resistente a la «supresión» por el aumento del Ca^{++} ⁷, se podría especular que el fósforo modifica la susceptibilidad/resistencia de la PTH a su «estimulación» por el descenso del Ca^{++} , una vez que ha sido suprimida. Los resultados de nuestro estudio complementario evidencian que esto no sucede ya que, tras la frenación de la PTH y una vez normalizada la fosforemia, un pequeño descenso del Ca^{++} promueve un aumento de la secreción de PTH similar al observado cuando desciende el Ca^{++} en presencia de hiperfosforemia.

En resumen, el presente trabajo demuestra que la hiperfosforemia aguda intradiálisis, en enfermos urémicos, produce un aumento de la producción de la PTH por sus efectos sobre el calcio, principal secretagogo de esta hormona. Se ilustra también la dificultad para estudiar *in vivo* la existencia de un posible efecto directo del fósforo sobre la PTH.

Agradecimiento

Los autores agradecen las sugerencias del Dr. Mariano Rodríguez en la elaboración de este proyecto.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Llach F, Masry SG: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 601-606, 1985.
3. 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.
4. Hernández A, Concepción MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A: High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int* 50: 1872-1878, 1996.
5. Almadén Y, Hernández A, Torregrosa V, Campistol J, Torres A, Rodríguez M: High phosphorus directly stimulates PTH secretion by human parathyroid tissue. *JAM Soc Nephrol* (Abstract) 6: 957-957, 1995.
6. 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.
7. Gómez-Fernández P, Ruiz Robles A, Velasco G, Silgado G, Pérez Mijares R, Ramos M, Torán D, Almaraz Jiménez M: Efecto del fósforo sobre la producción de parathormona durante la hemodiálisis. *Nefrología* 18: 59-66, 1998.
8. López-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martín KJ, Slatopolsky E: Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 259: F342-F347, 1990.
9. Fine A, Cox D, Fontaine B: Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients with is no related to changes in serum calcium. *JAM Soc Nephrol* 3: 1947-1953, 1993.
10. 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. *Am J Soc Nephrol* 6: 272-280, 1995.
11. Conlin PR, Fajtova VT, Mortensen RM, Leboff MS, Brown EM: Hysteresis in the relationship between serum ionized calcium and intact parathyroid hormone during recovery from induced hyper and hypocalcemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 593-599, 1989.
12. Felsenfeld AJ, Ross D, Rodríguez M: Hysteresis of the parathyroid hormone response to hypocalcemia in hemodialysis patients with low turnover aluminum bone disease. *JAM Soc Nephrol* 2: 1136-1143, 1991.
13. Cunningham J, Altmann P, Gleed JH, Butter KC, Marsh FP, O'Riordan JLH: Effect of direction and rate of change of calcium on parathyroid hormone secretion in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 4: 339-344, 1989.