



Factores que influyen en el control del fósforo en diálisis peritoneal. Opciones terapéuticas

P. Gallar, O. Ortega, M. Gutiérrez, M. Muñoz*, L. Hilara, A. Oliet, I. Rodríguez, E. Giménez y A. Vigil

Sección de Nefrología y *Bioquímica. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

RESUMEN

Como la restricción de proteínas en la dieta no es recomendable en diálisis peritoneal (DP), para evitar hiperfosforemia en estos pacientes tendremos que actuar sobre la eliminación peritoneal de fósforo y sobre el tratamiento quelante del mismo.

Objetivo: 1) Evaluar los factores que influyen en la eliminación peritoneal de fósforo: fósforo plasmático, volumen de líquido de diálisis, tipo de diálisis peritoneal (DPCA y DPA), la ultrafiltración diaria y el tipo de membrana peritoneal. 2) Para poder utilizar quelantes cálcicos sin riesgo de hipercalcemia o de hiperparatiroidismo secundario se evaluó cuál es la mejor concentración de calcio en el líquido de diálisis: 5, 6 ó 7 mg/dl.

Métodos: Se determinó fósforo (P) en 70 muestras de líquido drenado en 24 horas, 33 de pacientes en DPCA y 37 de pacientes en DPA. Se calculó la eliminación peritoneal de P (mg/24 h) y el aclaramiento semanal de peritoneal de P (CspP, expresado en L/semana). Las características de transporte de la membrana se estudiaron mediante el test de equilibrio peritoneal (PET), incluyendo la determinación de fósforo. Se analizó también el balance peritoneal de Ca en 25 muestras de líquido de 24 horas de 13 pacientes que utilizaron un Ca en el líquido de 5 mg/dl, 25 muestras de 10 pacientes que utilizaron un Ca de 6 mg/dl y 25 muestras de 18 pacientes que utilizaron un Ca de 7 mg/dl. Además, se compararon los niveles de iPTH y las necesidades de vitamina D de 15 pacientes que desde su inclusión en DP había utilizado un Ca en el líquido de 5 (n = 5), de 6 (n = 5) o de 7 mg/dl (n = 5), respectivamente, y que habían permanecido en la técnica al menos 6 meses.

Resultados: El CspP es superior en DPA que en DPCA (51 ± 21 vs 41 ± 14 , $p < 0,005$), a expensas de un mayor volumen de líquido de diálisis (14 ± 4 vs $7,8 \pm 1,8$, $p < 0,001$). Este CspP es superior en DPA cuando se realizan dos intercambios diurnos en lugar de uno (61 ± 23 vs 45 ± 15 , $p < 0,005$), a pesar de utilizar un volumen total de líquido similar. En el PET; el cociente D/P de fósforo a las 4 horas guarda relación con el D/PCr ($r = 0,80$) y la eliminación de P es superior en los difusores altos que en los promedios (579 ± 182 mg/24 horas vs 381 ± 186 , $p < 0,01$). Existe correlación entre la eliminación de fósforo y el fósforo plasmático ($r = 0,47$), el DPCr4 ($r = 0,56$) y la dosis de DPCA ($r = 0,65$)

Recibido: 7-II-2000.

En versión definitiva: 2-VI-2000.

Aceptado: 5-VI-2000.

Correspondencia: Dra. P. Gallar

Sección de Nefrología
Hospital Severo Ochoa
Avda. de Orellana, s/n
28914 Leganés (Madrid)

y de DPA ($r = 0,76$), que es superior cuando realizan un segundo cambio diario ($r = 0,87$). No observamos relación con la ultrafiltración diaria.

El balance peritoneal de Ca es siempre negativo al utilizar un Ca en el líquido de 5 mg/dl y significativamente más negativo que cuando se utiliza un Ca de 6 ó de 7 mg/dl (-125 ± 7 vs -18 ± 41 vs -11 ± 49 , $p < 0,001$). Cuando se comparan los pacientes que utilizan un Ca en el líquido de 5, de 6 ó de 7 mg/dl, se observa que a los 6 meses, en los pacientes que utilizan un Ca de 5 mg/dl, se produce un incremento significativo de los niveles de iPTH (de 160 ± 101 a 332 ± 153 , $p < 0,05$), así como un incremento notable en las necesidades de vitamina D (de 0 a $1,18 \pm 0,37$ mcg/semana, $p < 0,001$).

Conclusión: El aclaramiento peritoneal de P se puede incrementar aumentando el volumen total de líquido de diálisis y optimizar en DPA realizando un segundo intercambio diario. El Ca en el líquido de diálisis de 6 mg/dl produce un balance peritoneal de calcio menos negativo que cuando se utiliza un Ca de 5 mg/dl, disminuyendo el riesgo de hiperparatiroidismo secundario si no se cumple el tratamiento y permitiendo una dosis más tolerable y por tanto fácil de cumplir de quelante cálcico.

Palabras clave: **Fósforo. Diálisis peritoneal. Osteodistrofia renal.**

FACTORS AFFECTING PERITONEAL PHOSPHATE REMOVAL. THERAPEUTIC OPTIONS

SUMMARY

Impaired phosphate excretion resulting in hyperphosphatemia is one of the earliest consequences of chronic renal failure. To control serum phosphate levels, we can use the following therapies: 1) Restriction of dietary phosphate (but on CAPD, obligatory protein losses via peritoneal fluid makes impractical any reduction of phosphate diet. 2) Reduction of phosphate absorption, using phosphate binders. 3) Peritoneal phosphate removal.

Objet: 1) To evaluate the factors affecting peritoneal phosphate removal such as plasma phosphate, peritoneal membrane transport type, peritoneal dialysis modality prescription (CAPD or APD) and daily dialysate volume. 2) To test the best calcium concentration in the peritoneal dialysis fluid (5, 6 or 7 mg/dl) in order to permit the use of calcium carbonate or acetate without the risk of hypercalcemia or hyperparathyroidism.

Method: Phosphate was measured in seventy 24-hour dialysate collections, 33 from patients on CAPD and 37 from patients on APD. 24-hour peritoneal phosphate removal (mg/24 hours) and weekly peritoneal phosphate clearance was calculated (L/week). The peritoneal membrane was studied by the peritoneal equilibrium test (PET), using a 2.27% glucose. We calculated also the peritoneal calcium balance in 25 daily peritoneal fluid collections from patients using a calcium dialysate concentration of 5, 6 or 7 mg/dl each one. IPTH levels and doses of vitamin D were compared at 6 months in patients using a calcium concentration of 5, 6 or 7 mg/dl from the beginning of peritoneal dialysis (5 patients of each calcium dialysate concentration).

Results: Weekly peritoneal phosphate clearance (WPC) were higher on APD than on CAPD (51 ± 21 vs 41 ± 14 , $p < 0,005$). Daily dialysate volume was also higher on APD (14 ± 4 vs 7.8 ± 1.8 L/day, $p < 0,001$). WPC was higher on APD when a mild-day exchange was done (61 ± 23 vs 45 ± 15 , $p < 0,005$). instead an equal total daily volume of the dialysate. Peritoneal calcium balance was significantly more negative in patients using a calcium in the dialysis fluid of 5 than 6 or 7 mg/dl (-125 ± 7 vs -18 ± 41 vs -11 ± 49 , $p < 0,001$). At 6 months, patients using a cal-

cium fluid concentration of 5 mg/dl increased iPTH levels (from 160 ± 101 to 332 ± 153 , $p < 0.001$) and vitamin D needs (from 0 to 1.87 ± 0.37 mcg/week, $p < 0.001$).

In summary, peritoneal phosphate clearance depends on plasma phosphate levels, daily volume of dialysate prescribed and peritoneal membrane transport characteristics. It can be improved by increasing the total peritoneal fluid. On APD, a mild-day exchange may improve phosphate clearance, without total volume increase. The risk of secondary hyperparathyroidism can be decreased with a calcium fluid concentration of 6 mg/dl, which was shown to be better than 5 mg/dl when calcium phosphate binders are not correctly taken.

Key words: **Phosphate. Peritoneal dialysis. Renal osteodestrophy.**

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) sigue siendo una de las complicaciones más importantes a largo plazo de la insuficiencia renal crónica (IRC), responsable de una tasa de paratiroidectomías de 38 por 1.000 pacientes-año a los 10 años en programa de diálisis¹.

La retención de fósforo (P) estimula la síntesis de la hormona paratiroidea (PTH) de forma tanto directa² como indirecta, a través de la reducción de los niveles de calcio y vitamina D^{3,4}. Además, la hiperfosforemia también condiciona la aparición de calcificaciones extraesqueléticas⁵ y produce un efecto deletéreo sobre las funciones renal y miocárdica⁶.

Para controlar el P plasmático en los pacientes en diálisis peritoneal (DP) podemos actuar en los tres niveles siguientes: 1) *Restricción del P en la dieta*. Sin embargo, la pérdida de proteínas que se produce por peritoneo en los pacientes en DP desaconseja dicha restricción que llevaría aparejada un aporte de proteínas en la dieta escaso. 2) *Disminuir la absorción intestinal de P con el uso de quelantes*. En los últimos años se ha incrementado el uso de quelantes cálcicos para así poder evitar los aluminicos y prevenir la enfermedad ósea adinámica. Como las dosis requeridas de los mismos para controlar el P son elevadas y para evitar la aparición de hipercalemia se aconsejó inicialmente reducir el Ca del líquido de diálisis a 5 mg/dl^{7,8}. Sin embargo se comprobó que el balance negativo de Ca que se producía estimulaba a la glándula paratiroidea cuando el paciente no cumplía el tratamiento, al igual que ocurre en hemodiálisis⁹⁻¹³. 3) *Aumentar la eliminación peritoneal de P*. Existen pocos estudios a este respecto. Parece que los factores que pueden influir en dicha eliminación son los niveles de P séricos y la cantidad total de líquido utilizado^{14,15}.

El propósito de este trabajo es: A) Analizar la eliminación de fósforo en DP y los factores que pue-

den estar involucrados, concretamente el fósforo plasmático (Pp), el tipo de DP utilizado en cada paciente: diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) o diálisis peritoneal automática (DPA), el tipo de membrana peritoneal, la ultrafiltración diaria (UF), el volumen total de líquido de diálisis utilizado y su distribución a lo largo del día. B) Evaluar cuál sería la mejor concentración de Ca en el líquido de diálisis peritoneal (5, 6 ó 7 mg/dl), para ser utilizada junto con quelantes cálcicos y que se acompañe de un menor riesgo de desarrollo de hiperparatiroidismo secundario cuando el paciente no cumpla la prescripción.

MÉTODOS

1. Para evaluar la eliminación de fosfato se recogió líquido de diálisis de 24 horas de 33 pacientes en DPCA y de 37 en DPA. Se calculó la eliminación diaria de fósforo (mg/24 h) y el aclaramiento semanal del mismo (CsP: Plíquido/Pp \times L/24 h de líquido drenado \times 7).

2. La membrana peritoneal se evaluó mediante el test de equilibrio peritoneal (PET) de Twardowski, utilizando la noche anterior una infusión de 1,5-2L de líquido de diálisis con una concentración de glucosa de 2,5% y una permanencia de 8 horas en peritoneo. Ese líquido se drenó en el hospital a 1ª hora de la mañana siguiente y se infundió un volumen de líquido similar. Se realizó una extracción de líquido a los 240 minutos de permanencia y se extrajo una muestra de sangre. Se determinaron los niveles de creatinina y fósforo en líquido y plasma, para calcular el cociente líquido/plasma de creatinina (Cr) y fósforo a las 4 horas de permanencia (D/Pcr4 y D/Pp4).

3. Para analizar cuál sería el calcio óptimo en el líquido de diálisis:

a) Se estudió de forma transversal el balance peritoneal de Ca en un total de 25 muestras de líqui-

do de 24 horas de cada concentración de calcio (5, 6 y 7 mg/dl). El balance se calculó: [Ca total en el líquido infundido (mg/dl)] × volumen infundido (dl/24 h) – [Ca total en volumen drenado (mg/dl)] × volumen drenado (dl/24 h) = mg/24 h. En todos los casos, para la recogida de líquido de 24 horas, si el paciente estaba en DPCA, se recogieron todas las bolsas del día anterior salvo la 1.^a, y la 1.^a bolsa del día de la recogida. Si estaba en DPA, se vació el líquido del drenado de la cicladora antes del primer drenaje. Se recogió el líquido de la última infusión del día, del intercambio extra si lo había y del líquido de la noche.

b) Se evaluaron de forma prospectiva 15 pacientes que iniciaban diálisis peritoneal y que al menos permanecieron 6 meses en la técnica, dividiéndose en tres grupos de 5 pacientes y asignándose a cada uno una concentración de Ca de 5, 6 ó 7 mg/dl. Se comparó el balance peritoneal de calcio, los niveles de PHT, así como las necesidades de quelantes cálcicos y aluminicos y de vitamina D entre los tres grupos.

Para el análisis estadístico se utilizó la *t*-Student para comparar medias independientes y la *t*-test para muestras apareadas cuando los pacientes fueron su propio control. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman y el análisis de regresión lineal para analizar la relación entre la eliminación peritoneal de fósforo y los niveles de Pp, la UF, así como la relación entre el D/Pp4 y D/PCr4.

RESULTADOS

Eliminación peritoneal de fósforo

El aclaramiento semanal de fósforo (CsP) fue superior en DPA que en DPCA, a expensas de utilizar un volumen total mayor de líquido de diálisis (tabla I).

De los pacientes en DPA, 2 (5%) tenían el día seco, 16 (44%) realizaban una última infusión antes de la desconexión que permanecía durante todo el día (un cambio diurno) y 19 (51%) realizaban además un intercambio extra a medio día (2 cambios diurnos). El CsP fue más alto en los pacientes en DPA cuando realizaban dos cambios diurnos a pesar

Tabla I. Eliminación peritoneal de fosfato

	Aclaramiento semanal de P (L/semana)	Volumen de líquido (L/día)
DPA (n = 37)	51 ± 21	14 ± 4
DPCA (n = 33)	41 ± 14	7,8 ± 1,8
	(p < 0,005)	(p < 0,001)

Tabla II. Aclaramiento semanal de P en DPA

	Aclaramiento semanal de P (L/semana)	Volumen de líquido (L/24 h)
Última infusión (n = 16)	45 ± 16	12 ± 4
Dos cambios diurnos (n = 19)	61 ± 23	15 ± 3
	(p < 0,005)	

de que la cantidad total de líquido utilizado en 24 horas era similar (tabla II).

El fósforo en líquido peritoneal fue analizado en 45 estudios de equilibrio peritoneal. La calificación de los pacientes según el PET fue: 39 (86%) fueron promedios (altos o bajos), 5 (12%) fueron altos difusores y 1 (2%) fue bajo difusor.

La eliminación de fósforo en la muestra del PET de 4 horas fue similar a la de la muestra nocturna de 8 horas (335 ± 258 vs 333 ± 218 mg).

Existe una correlación positiva entre el D/PCr4 y el D/Pp4 (r = 0,80) (fig. 1), y entre el D/PCr4 y la eliminación diaria de fósforo (r = 0,56, p < 0,001) y el aclaramiento semanal de fósforo (r = 0,58, p < 0,001).

La eliminación peritoneal de fósforo fue superior en los altos difusores (579 ± 182 mg/dl) que en los promedios (381 ± 186, p < 0,01) para niveles similares de fósforo plasmático.

Existe correlación entre la eliminación peritoneal de fósforo y el Pp (r = 0,45), la dosis de DPCA (r = 0,65) y de DPA (r = 0,76), y esta correlación mejora en DPA cuando se realiza un 2.^o cambio diurno (r = 0,87) (fig. 2).

No se encontró correlación entre la eliminación peritoneal de fósforo y la ultrafiltración diaria.

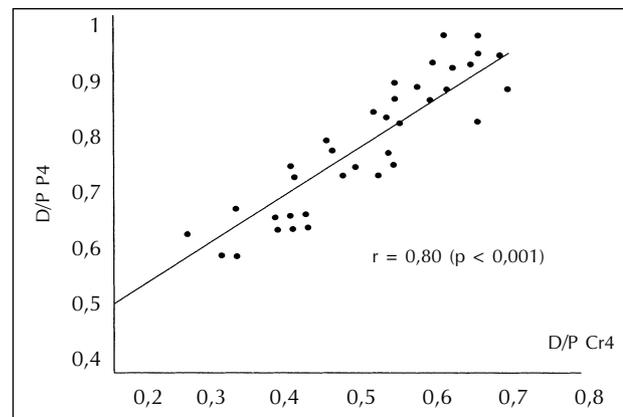


Fig. 1.—Relación D/P Cr4-D/P P4.

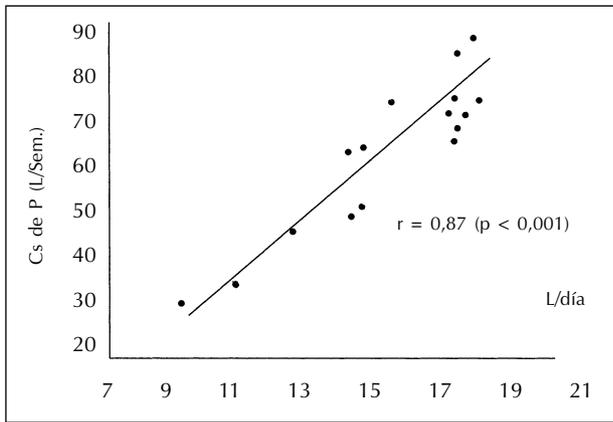


Fig. 2.—CsP en DPA con dos cambios diurnos.

Balance peritoneal de Ca con diferentes concentraciones del mismo en el líquido

El BPCa fue significativamente más negativo al utilizar un Ca en el líquido de diálisis de 5 mg/dl, que al utilizar un Ca de 6 ó de 7 mg/dl, a pesar de unos niveles similares de Ca plasmático y de ultrafiltración diaria (tabla III).

El balance peritoneal de calcio (BPCa) fue siempre negativo al utilizar un Ca en el líquido de 5 mg/dl. Por el contrario, con un Ca en el líquido de 7 mg/dl, sólo en un 40% de los pacientes, el BPCa fue positivo.

Análisis comparativo de los pacientes que utilizaron diferentes concentraciones de Ca en el líquido de diálisis

Los pacientes que utilizaron un Ca en el líquido de 5 mg/dl elevaron de forma significativa los niveles de PTH y las necesidades de vitamina D a los 6 meses de tratamiento a pesar de que se había indi-

Tabla III. Balance peritoneal de calcio

	7 mg/dl	6 mg/dl	5 mg/dl
Balance peritoneal de calcio (mg/24 h)	-11,8 ± 49	-18,41 ± 41	-125 ± 7*
Ca plasmático (mg/dl)	10,41 ± 0,86	9,73 ± 0,59	9,83 ± 0,76
Ultrafiltración (L/ 24 h)	1,6 ± 0,58	1,4 ± 0,76	1,7 ± 0,88

*p < 0,001.

Tabla IV. Niveles de PTH, dosis de vitamina D y quelantes del fósforo con diferentes concentraciones de Ca en el líquido de diálisis peritoneal

	5 mg/dl	6 mg/dl	7 mg/dl
iPTH B (pg/ml)	160 ± 101	202 ± 130	273 ± 212
iPTH 6 meses	332 ± 153*	141 ± 180	288 ± 400
Vit. D B (mcg/s)	0	0,86 ± 1	0,85 ± 1,5
Vit. D 6 meses	1,18 ± 0,37**	0,43 ± 0,86	1,55 ± 0,33
CO3Ca B (g/día)	1,80 ± 1,30	3,30 ± 1,19	1,80 ± 1,78
CO3Ca 6 meses	4,43 ± 2,53	3,25 ± 2,21	2,23 ± 1,78
Al(OH)3 B (mg/d)	0,83 ± 0,89	0,74 ± 0,83	0,73 ± 0,76
Al(OH)3 6 meses	0,78 ± 0,58	0,97 ± 0,84	0,87 ± 0,95

*p < 0,05. **p < 0,001.

cado un aumento importante de la dosis de quelante cálcico (tabla IV).

DISCUSIÓN

En un estudio muy amplio de la población en diálisis¹⁷ ha quedado bien establecido que un 48% de los pacientes en diálisis peritoneal tienen enfermedad ósea adinámica, pero todavía sigue habiendo un número no despreciable de paratiroidectomías¹. Torres y cols. establecieron que los niveles de PTH en los pacientes en diálisis deben oscilar entre 120-250 pg/ml (2-3 veces el valor normal) para evitar por un lado la enfermedad ósea adinámica y por otro el hiperparatiroidismo secundario¹⁷.

Clásicamente se ha considerado que la retención de fósforo que se produce en la insuficiencia renal estimula de forma secundaria a la glándula paratiroides a través de la hipocalcemia por un lado y de la disminución de síntesis de vitamina D3 por otro¹⁸. Sin embargo, Almadén y cols. han demostrado que un fósforo plasmático elevado en sí mismo, también estimula la secreción de PTH de forma directa¹⁹, probablemente a través de una señal metabólica asociada a un incremento del P intracelular²⁰.

Hoy por hoy, ninguna técnica dialítica habitual depura bien el fósforo. Entre los nuevos abordajes posibles en hemodiálisis, parece que bien las diálisis prolongadas o bien las diálisis diarias permiten una mejor eliminación del fósforo al dar tiempo a eliminar el fósforo se transfiere desde el espacio intra al extracelular^{21,22}.

En diálisis peritoneal existen pocos estudios enfocados a un análisis de la depuración del fósforo. Nuestros resultados confirman¹⁵ que la eliminación peritoneal de fósforo está en relación directa con los

niveles plasmáticos del mismo y con el volumen total del líquido de diálisis utilizado.

La eliminación de fósforo es superior en diálisis peritoneal automática (DPA) que en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), probablemente porque la cantidad total de líquido de diálisis utilizado es mayor en aquélla. Además, hemos observado que un 2.º intercambio diurno en DPA incrementa de forma notable la eliminación de fósforo. Nosotros hemos medido líquido drenado en 24 horas, no hemos medido de forma diferenciada los cambios diurnos y nocturnos en los pacientes en DPA. Sin embargo, es conocido que el aclaramiento peritoneal diario de creatinina se incrementa un 20% con un 2.º cambio diurno en DPA²⁴ y como hemos encontrado una correlación muy buena entre el cociente líquido/plasma de fósforo y de creatinina en el PET a las 4 horas, podemos extrapolar que probablemente ocurre algo muy similar con el fósforo en el 2.º cambio diurno en DPA.

El otro factor que en nuestra experiencia juega un papel en la eliminación de fósforo es el tipo de membrana peritoneal. El hecho de que exista una fuerte correlación entre el cociente líquido/plasma de creatinina y de fósforo en el test de equilibrio peritoneal a las 4 horas de permanencia así lo indica. Al igual que ocurre con la creatinina, los altos transportadores van a eliminar bien el fósforo con intercambios de permanencia peritoneal corta y los bajos transportadores, van a necesitar cambios de permanencias largas. Como hemos constatado que las permanencias de 8 horas en el peritoneo no incrementan la eliminación de fósforo en relación a la permanencia de 4 horas, el 2.º intercambio diurno cuando el paciente realiza DPA o un 2.º intercambio nocturno cuando realiza DPCA, ayudarán a incrementar la eliminación de fósforo.

En relación a la concentración de calcio (Ca) del líquido de diálisis, aunque es conocido que el balance peritoneal de Ca depende fundamentalmente de la concentración plasmática de Ca y de la ultrafiltración²⁵, nosotros hemos observado que con un Ca en el líquido de diálisis de 5 mg/dl, el balance peritoneal de Ca es siempre negativo, y que los niveles de PTH se incrementan de forma significativa, en relación a los pacientes que utilizan un Ca de 6 o de 7 mg/dl.

La concentración de Ca de 5 mg/dl en el líquido de diálisis llegó a considerarse en algún momento como «normal»²⁶, pero se alertó pronto en la literatura sobre el riesgo aparejado de «disparar» un hiperparatiroidismo 2.º²⁷⁻²⁹ que estaba previamente controlado.

La práctica diaria nos dice que los pacientes no siguen adecuadamente la prescripción de los que-

lantes por su mala tolerancia. Por ello, a la vista de nuestros resultados, una concentración de Ca en el líquido de diálisis de 6 mg/dl puede facilitar la prescripción de una dosis más tolerable de quelante cálcico con un riesgo menor de hiperparatiroidismo secundario.

En conclusión, en nuestra experiencia, la eliminación peritoneal de fósforo viene determinada por los niveles plasmáticos del mismo, por la cantidad total de líquido de diálisis utilizado y por las características de transporte de la membrana peritoneal. La diálisis peritoneal automatizada consigue mejores aclaramientos peritoneales de fósforo, al utilizar una cantidad total de líquido de diálisis superior que la diálisis peritoneal continua ambulatoria. El segundo intercambio diurno aumenta de forma importante la depuración de fósforo en diálisis automatizada, sin aumentar la cantidad total de líquido utilizado. Los altos transportadores eliminan mejor el fósforo, de forma similar a la creatinina.

El balance peritoneal de calcio cuando se utiliza un Ca en el líquido de 5 mg/dl es siempre negativo. Hasta que dispongamos de los nuevos quelantes del fósforo y de los análogos de la vitamina D, nos parece que la concentración de Ca de 6 mg/dl en el líquido de diálisis permite mantener los niveles de PTH en los márgenes recomendados, administrando una dosis más tolerable de quelantes cálcicos y probablemente, éste debería ser el Ca «normal» en el líquido diálisis peritoneal. Si no confiamos en que el paciente vaya a realizar el tratamiento indicado, la utilización de un Ca de 7 mg/dl supone un menor riesgo para el paciente de desarrollo de hiperparatiroidismo secundario.

Agradecimientos

A Jesús Hurtado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weinreich T: Prevention of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 54: 2226-2233, 1998.
2. 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.
3. Slatopolsky E, Calgar S, Penner J Petal: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 50: 492-499, 1971.
4. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RCJ: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1-25 dihydroxy vitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73: 1580-1589, 1984.

5. Rostand SG: Myocardial calcifications and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med* 85: 651-657, 1988.
6. Lauk: Phosphate excess and progressive renal failure: the precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int* 36: 918-937, 1989.
7. Ritz E, Passlick-Deetfen J, Lippert J: What is the appropriate dialysate calcium concentration for the dialysis patient? *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 91-95, 1996.
8. Buijsen CGM, Struijk DG, Huiggen HJ, Boeschoten EW, Wilmin KJM: Can low-calcium peritoneal dialysis solution safely replace the standard calcium solution in the majority of chronic peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 16: 497-504, 1996.
9. Ortega O, Gallar P, Oliet A, Bajo A, Vigil A: Deterioro de la función paratiroidea con baño bajo en calcio. *Nefrología XXV* (Supl. 3): 57, 1994.
10. Weinreich T: Low or high calcium dialysate solutions in peritoneal dialysis? *Kidney Int* 56: S92-S96, 1996.
11. Hutchinson AJ, Gokal R: Reduced calcium dialysis fluids: What's the point? *Perit Dial Int* 16: 252-254, 1996.
12. Hsu CH: Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney* 29: 641-649, 1997.
13. Armstrong A, Beer J, Noonan K, Cunningham J: Reduced calcium dialysate in CAPD patients. Efficacy and limitations. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1223-1228, 1997.
14. Orts M, López Rubio E, Gómez Roldán C, Llamas I, Gallego E, Portolés J, Andrés E, Serrano A, Olivas E: Fósforo en el efluente peritoneal: análisis de factores determinantes. II Reunión Nacional de Diálisis Peritoneal. Libro de Abstracts. Bilbao, 1998.
15. Messa P, Gropuzzo M, Cleva M, Boscutti G, Mioni G, Crucietti A, Mazzoni S, Malisen MR: Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 6): 43-48, 1988.
16. Twardowski ZJ: Peritoneal equilibrium test. *Perit Dial Bull* 7: 138-141, 1987.
17. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, Hernández A, Bonis E, Darias E, González Posada JM, Losada M, Renfino M, Fensfeld AJ, Rodríguez M: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-1442, 1995.
18. Yi H, Fukagawa M, Yamato H, Kimagai M, Watanabe J, Kurosawa K: Prevention of enhanced parathyroid hormone secretion, synthesis and hyperplasia by mild dietary phosphorus restriction in early chronic renal failure in rats: possible direct role of phosphorus. *Nephron* 70: 242-248, 1995.
19. Almadén J, Cornalejo A, Hernández A, Ballesteros E, García Navarro S, Torres A, Rodríguez M: Direct effect of phosphorus on PTH secretion from rat parathyroid glands *in vitro*. *J Bone Miner Res* 11: 970-976, 1996.
20. Miyamoto K, Tatsumi S, Morita K, Takeda J. Does the parathyroid «see» phosphate? *Nephrol Dial Transplant* 13: 2727-2729, 1998.
21. Mucsi I, Herez G: Control of serum phosphate in patients with renal failure. New approaches. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2457-2460, 1998.
22. Pierratos: Nocturnal home haemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2835-2841, 1999.
23. Messa P, Gropuzzo M, Cleva M, Boscutti G, Mioni G, Crucietti A, Mazzolini S, Malisen MR: Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 6): 43-48, 1998.
24. Rodríguez-Carmona A: Diálisis peritoneal automática. *Nefrología XX* (Supl. 2): 46-52, 2000.
25. Montenegro J, Saracho R, Aguirre R, Martínez I: Calcium mass transfer in CAPD: the role convective transport. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1234-1236, 1993.
26. Hutchinson A, Freemon A, Boulton H, Gokal I: Low-calcium dialysis fluid and oral calcium carbonate in CAPD: a method of controlling hyperphosphataemia whilst minimizing aluminium exposure and hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant* 7: 1219-1235, 1992.
27. Weinreich T, Ritz E, Passlick-Deetjen J: Long-term dialysis with low-calcium solution (1,0 mmol/l) in CAPD: effects on bone mineral metabolism. *Perit Dial Int* 16: 260-268, 1996.
28. Argilés A, Ciscar T: Point to remember when selecting dialysate calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant*. Editorial comments: 451-454, 1995.
29. Buijsen CGM, Struijk DG, Huifgen HJ, Boeschoten EW, Wilkim JM: Can low-calcium peritoneal dialysis solutions safely replace the standard calcium solution in the majority of chronic peritoneal dialysis patients? *Perit Dial Int* 16: 497-504, 1996.