

El calcitriol no debe administrarse en las bolsas de diálisis peritoneal para el tratamiento de la osteodistrofia renal

M.T. González, P. Alía, A. Andújar, F. Vilarnau,
F. Gruart, M.A. Navarro

CALCITRIOL MUST NOT BE ADMINISTERED IN PERITONEAL DIALYSIS BAGS FOR THE TREATMENT OF RENAL OSTEODYSTROPHY

Summary. *There is a matter of discussion the best way to administer calcitriol in patients with end stage renal disease on dialysis. In hemodialysis it seems that the efficacy intravenously is similar to that achieved in bolus orally. In peritoneal dialysis it has not been assessed the efficacy intraperitoneally. In order to study this fact we have designed a trial in vitro that consists introducing 1 or 2 ug of calcitriol in 2 liters peritoneal bags, with 1,36% and 2,27% glucose concentration, from Baxter and Fresenius. After injection, samples were obtained from each bag every 15 minutes until 90 min. measuring calcitriol levels. The results showed that calcitriol had disappeared from the bags at 15 minutes samples. Repeating the trial in glass recipients calcitriol remained almost at basal levels until the end of the study. In conclusion it seems that calcitriol adheres to peritoneal bags, being thus ineffective by this way to treat secondary hyperparathyroidism. [DyT 2004; 25: 73-8]*

Key words. *Bolus IV. Hyperparathyroidism. Intraperitoneal. Terminal renal failure.*

Introducción

El hiperparatiroidismo (HPT) secundario es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica avanzada. La prevención durante el período de prediálisis puede evitar el crecimiento anómalo de las glándulas paratiroides, pero es frecuente que los enfermos lleguen a la fase de insuficiencia renal terminal con diversos grados de hiperparatiroidismo. Sus consecuencias se conocen bien, sobre todo en lo que se refiere a las alteraciones óseas, pero hoy se sabe que el hiperparatiroidismo secundario también

desempeña un papel importante en la hipertensión arterial en diálisis, en la anemia y en el riesgo cardiovascular de estos pacientes. El tratamiento comporta un excelente control de las cifras de fósforo plasmático mediante dieta y quelantes así como la administración de derivados de la vitamina D.

En diálisis peritoneal la presencia de HPT secundario es menor que en los pacientes en hemodiálisis, posiblemente debido a un mejor control de las cifras de fósforo, a las características continuas de la diálisis y a la administración continuada de calcio al paciente mediante el

*Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.*

Correspondencia:

Dra. María Teresa González. E-mail: emete2002@yahoo.com

Premio a la mejor Comunicación presentada en el Congreso de la SEDYT. Puerto de Santa María, Cádiz, 2003.

© 2004, SEDYT

líquido peritoneal. No obstante, existen casos en los que se encuentran cifras de PTH elevadas que obligan a plantearse un tratamiento con derivados de la vitamina D.

Se ha discutido ampliamente cuál es la mejor vía de administración de estos derivados de la vitamina D, ya que existen controversias en la literatura que hablan de la administración en forma de bolus oral o endovenoso en los pacientes en hemodiálisis [1,2], sin poder concluir que una de ellas sea superior a la otra.

En el caso de la diálisis peritoneal, existe poca literatura al respecto [3] que oriente sobre si la administración intraperitoneal es efectiva.

En un intento de valorar la utilidad de administrar el calcitriol en las bolsas de diálisis peritoneal, hemos diseñado un estudio *in vitro* en el que se analiza, como paso previo imprescindible, la presencia del fármaco en el líquido de diálisis peritoneal en función del tiempo de permanencia en las bolsas, de la cantidad de calcitriol que se administra y del tipo de bolsas que se emplean.

Pacientes y métodos

Se han utilizado bolsas de diálisis peritoneal de 2 L de la marca Baxter y Fresenius (ya que las características de los plásticos pueden ser distintas). En ambos casos hemos utilizado bolsas con concentraciones de glucosa al 1,36% y 2,27%, y se han inyectado, en cada una de ellas, o 1 o 2 µg de Calcijex[®] (Abbott Laboratories). Por tanto, se han utilizado un total de ocho bolsas.

También se han empleado botellas de vidrio con distintas soluciones: glucosalina, glucosada (20%) y salina (NaCl 0,9%), para comprobar la influencia de la composición de la matriz en la concentración de calcitriol.

Tras inyectar la dosis de calcitriol (una o dos ampollas de 1 mL con 1 µg, según el caso), el fármaco se mezcló agitándolo con el líquido de diálisis. Se obtuvo una muestra de la mezcla de cada una de las ocho bolsas a través del dispositivo para tomar sus muestras. A continuación, se dejó en reposo y se realizaron extracciones cada 15 minutos hasta llegar a 90 minutos; el contenido de las bolsas se agitaba antes de cada nueva extracción. Cada muestra que se extrajo se diluyó puesto que, si no, las concentraciones que se obtendrían podrían ser muy superiores al intervalo analítico del método que se empleó.

Para determinar la concentración de calcitriol, se ha empleado un método de radioinmunoanálisis con previa innoextracción (Gamma-B 1,25-Dihidroxy Vitamin D RIA Kit, Immunodiagnosics Systems).

Resultados

En la tabla I se muestran las concentraciones relativas, en los distintos tiempos estudiados, expresadas como porcentaje con respecto a la concentración inicial. Se puede observar que ya desde el primer tiempo (a los 15 minutos) la concentración relativa es inferior al 10% de la inicial en todos los casos; los mismos datos se muestran gráficamente en la figura 1.

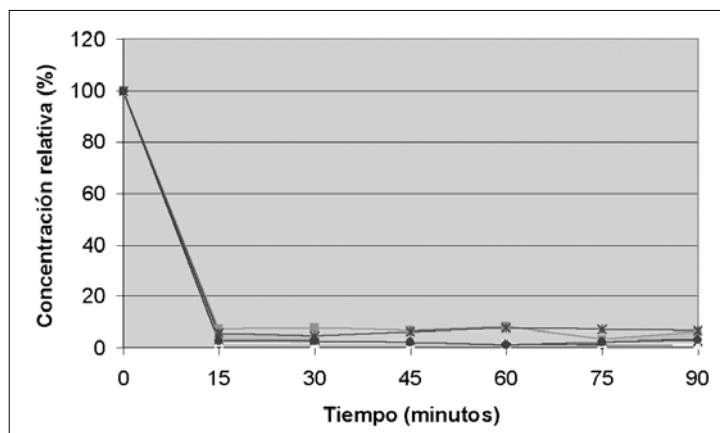


Figura 1. Evolución de la concentración relativa (%) de calcitriol con el tiempo. Desde el primer tiempo considerado (15 min), la concentración de calcitriol decae hasta menos de un 10% de la inicial en todos los casos, de ahí que todas las líneas estén prácticamente superpuestas.

Tabla I. Concentraciones de calcitriol relativas (%) a la basal medidas en las bolsas de diálisis peritoneal.

Tiempo	Baxter		Fresenius			
	+1 µg		+2 µg		+1 µg	
	1,36% glucosa	2,27% glucosa	1,36% glucosa	2,27% glucosa	1,36% glucosa	2,27% glucosa
Basal	100	100	100	100	100	100
15 min	1,4	7,3	2,0	1,6	5,8	2,8
30 min	1,4	7,7	1,7	1,7	4,4	2,8
45 min	1,4	6,5	1,8	1,6	6,2	2,3
60 min	1,5	8,2	1,6	1,5	7,8	1,1
75 min	1,0	3,0	1,3	1,8	7,2	2,3
90 min	1,1	6,0	1,2	1,7	6,7	3,0

Puesto que los resultados en todos los casos fueron muy coherentes (la disminución era siempre clara y temprana), no se consideró necesario continuar midiendo en el caso de las bolsas Fresenius de 2 µg. Parecía evidente que el calcitriol añadido dejaba de estar en solución.

Para dilucidar si la disminución de la concentración del calcitriol la causaba por la degradación de la molécula con el tiempo o más bien por su adhesión al material del recipiente (las bolsas de diálisis), se repitió la prueba en sueros de vidrio con tres soluciones diferentes: suero glucosado al 20%, suero glucosalino y suero salino fisiológico (NaCl 0,9%). A las respectivas botellas comerciales (de vidrio, con 500 mL o 250 mL) se le añadió el contenido de una ampolla de Calcijex, y se tomaron muestras inmediatamente, a los 15 minutos y a los 30 minutos. Como la disminución de la concentración que se había observado previamente en las bolsas era muy temprana, no parecía necesario analizar la concentración a más tiempos. Las concentraciones relativas que se observaron son alrededor de un 90% con relación a la basal, lo que significa una disminución muy pequeña de la concentración, y, por tanto, una gran diferencia respecto a lo que sucede en las bolsas del líquido de diálisis. Los resultados obtenidos pueden verse en la tabla II y en la figura 2.

Este hecho sugiere que en las bolsas de diálisis peritoneal se adhiere el Calcijex a las paredes, mientras que esto no ocurre en recipientes de vidrio con un contenido de similares características.

Puesto que en los análisis rutinarios de nuestro laboratorio para determinar la concentración sérica de calcitriol se utiliza habitualmente material de plástico (tubos de poliestireno), se suponía que la disminución que se observó de la concentración no podía deberse al plástico en general, sino concretamente al plástico con el se fabrican las bolsas.

Discusión

El calcitriol constituye uno de los tratamientos de elección para prevenir y curar la aparición de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica terminal. En los pacientes que siguen tratamiento con hemodiálisis, existen bastantes estudios que apoyan la administración del calcitriol, bien por vía endovenosa [1,4], al final de la sesión de hemodiálisis, bien por vía oral, en bolus, preferentemente después de la cena. En diálisis peritoneal evidentemente la vía oral [5] puede tener la misma efectividad que en los pacientes en hemodiálisis, pero existe poca evidencia en la literatura de su utilización y su eficacia por vía intraperitoneal [6]. Algunos autores describen buenos resultados por vía intraperitoneal [7], pero en este caso lo administran no en las bolsas del líquido de diálisis, sino directamente a través del prolongador del catéter y dejan el abdomen vacío durante la noche. Aunque ellos no describen una incidencia mayor de peritonitis que en el resto de los pacientes en diálisis peritoneal, la manipulación del catéter comporta un riesgo adicional de infección y, además, estos autores utilizan una pauta de diálisis que deja el abdomen vacío durante la noche, hecho que no es fácil de mantener en nuestros pacientes con una elevada superficie corporal. Otros autores encuentran buena respuesta al calcitriol intraperitoneal en los niños, aunque esta vía no aporta mejoría respecto a los resultados que se obtienen con calcitriol oral [8].

Como los pocos trabajos presentan

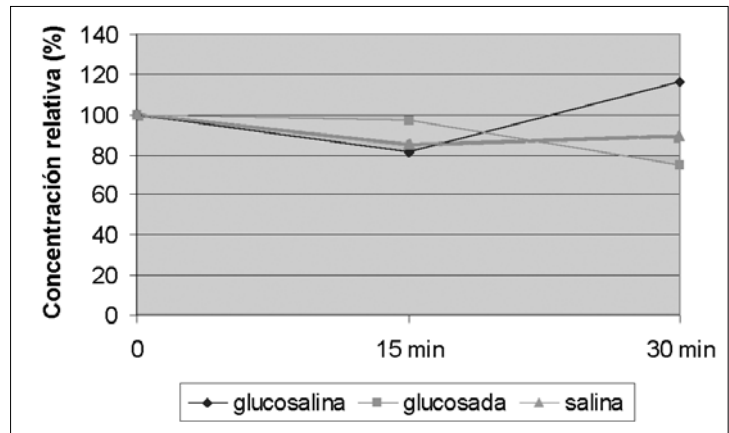


Figura 2. Evolución de la concentración relativa (%) de calcitriol con el tiempo en los recipientes de vidrio. No se observan diferencias significativas en la concentración de calcitriol a lo largo del período que se estudió.

Tabla II. Concentraciones de calcitriol relativas (%) a la basal medidas usando recipientes de vidrio.

Tiempo	Diluyente		
	Solución glucosalina	Solución glucosada (20%)	Solución salina (NaCl 0,9%)
Basal	100	100	100
15 min	81	97	85
30 min	116	75	89

En todos los recipientes de vidrio se ha añadido 1 µg de calcitriol (una ampolla de Calcijex).

opiniones contradictorias al respecto, decidimos observar primero el comportamiento del fármaco en las bolsas de diálisis peritoneal *in vitro*, para pasar en una segunda fase a valorar la efectividad del fármaco *in vivo* en el paciente que recibía tratamiento con diálisis peritoneal.

Nuestros resultados muestran una rápida caída de los niveles de calcitriol en el líquido de diálisis; esto parece que se deba a la adherencia del fármaco al plástico de las bolsas, ya que no ocurre

lo mismo cuando se repite el experimento en recipientes de vidrio.

No hemos observado diferencias entre las dos marcas de bolsas utilizadas.

La disminución de la concentración de calcitriol (Calcijex) en las bolsas de diálisis peritoneal es un fenómeno que se describió hace ya varios años [9]; sin embargo, pese a que se consideraba no sólo el tiempo de permanencia en las bolsas, sino también en los tubos y todo el material de plástico utilizado, la recuperación que se observó fue de alrededor del 60% a las dos horas, y esta caía al 26% a las 20 horas. En nuestro caso la desaparición del calcitriol libre es mucho más rápida, lo que hace prácticamente inviable la administración del fármaco por esta vía. En la información que suministra el fabricante (Abbott Laborato-

ries) se expone que el calcitriol puede adherirse a determinados plásticos, como el PVC, pero no se especifica si este hecho se ha estudiado concretamente en las bolsas de diálisis peritoneal.

Conclusión

Por tanto, recomendamos no administrar Calcijex por vía intraperitoneal a través de las bolsas de diálisis, ya que se requerirían concentraciones elevadas de calcitriol para saturar el plástico y sería difícil valorar, en cada caso, la cantidad de fármaco libre que alcanzaría el peritoneo del paciente que podría llegar a los receptores de vitamina D del hueso y de las glándulas paratiroides, para hacer su efecto frenador del HPT secundario.

Bibliografía

1. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, et al. Marked supression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25 (OH)₂ cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74: 2136-43.
2. Coburn JW. Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodistrophy. *Kidney Int* 1990; 38 (Suppl 29): 54-61.
3. Gadallah MF, Arora N, Torres C, Ramdeen G, Schaeffer-Pautz A, Moles K. Pulse oral versus pulse intraperitoneal calcitriol: a comparison of efficacy in the treatment of hyperparathyroidism and renal osteodistrophy in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 303-7.
4. Canella G, Bonucci E, Rolla D, Ballanti P, Moriero E, Grandi RD, et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 1994; 46: 1124-32.
5. Martin KJ, Ballal HS, Domoto DT, Blalock S, Weindel M. Pulse oral calcitriol for the treatment of hyperparathyroidism in patients on continous ambulatory peritoneal dialysis: preliminary observations. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 540-5.
6. Salusky IB, Goodman WG, Horst R, Segre GV, Kim L, Norris KC, et al. Pharmacokinetics of calcitriol in continous ambulatory and cycling peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 126-32.
7. Chan HWH, Tsang WK, Chan CM, Fung SKS, So SO, Tang HL, et al. Intraperitoneal pulse calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continous ambulatory peritoneal dialysis. *PDI* 1998; 18: 177-82.
8. Jones CL, Vieth R, Spino M, Lederman S, Kooh SW, Balfe J, et al. Comparisons between oral and intraperitoneal 1,25-dihydroxyvitamin D₃ therapy in children treated with peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 44-9.
9. Vieth R, Ledermann SE, Kooh SW, Balfe JW. Losses of calcitriol to peritoneal dialysis bags and tubing. *PDI* 1989; 9: 277-80.

EL CALCITRIOL NO DEBE ADMINISTRARSE EN LAS BOLSAS DE DIÁLISIS PERITONEAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

Resumen. La vía de administración de los derivados de la vitamina D para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, en la insuficiencia renal terminal, ha sido objeto de discusión. En hemodiálisis parece que la eficacia de los bolus orales puede compararse con la de los bolos intravenosos, mientras que en diálisis peritoneal existen opiniones contradictorias sobre la eficacia del calcitriol que se administra por vía intraperitoneal. Para estudiar la viabilidad de dicha administración intraperitoneal hemos diseñado un estudio in vitro inyectando calcitriol en dosis de 1 y 2 µg en bolsas de 2 L con concentraciones de glucosa al 1,36% y al 2,27%, tanto en las que suministra Baxter como las de Fresenius. Tras extracciones repetidas desde períodos muy precoces después de la inyección, se han obtenido muestras analizando la proporción de calcitriol que se obtenía en las mismas. Sorprende el hecho de que desde los 15 minutos tras la inyección ha desaparecido prácticamente el 90% del producto. Al comparar con lo que ocurre en envases de vidrio, hemos observado que las concentraciones de calcitriol se mantienen elevadas en estos últimos, tanto a los 15 como a los 30 minutos después de la inyección, por lo que concluimos que existe una elevada sospecha de que el calcitriol se adhiere al plástico de las bolsas de diálisis; por tanto, consideramos inefectiva su administración por esta vía. [DyT 2004; 25: 73-8]

Palabras clave. Bolos intravenosos. Hiperparatiroidismo. Insuficiencia renal terminal. Intra-peritoneal.