

# Efecto de la desferrioxamina sobre la anemia de pacientes en hemodiálisis

M. Praga, J. de la Serna, F. Gilsanz y J. L. Rodicio

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

La desferrioxamina (DFO) es un derivado del ácido hidroxámico con un alto poder quelante de determinados metales, principalmente hierro (Fe) y aluminio (AL). Respecto al primero, la DFO quela el Fe plasmático libre, eliminándose el complejo DFO-Fe (ferrioxamina) por vía renal y en menor proporción por la bilis. La DFO se ha utilizado en la prevención y tratamiento de hemocromatosis secundarias a diversos trastornos hematológicos<sup>1</sup>; en diálisis se ha empleado en hemosiderosis secundaria a transfusiones de repetición. En estos casos la ferrioxamina se elimina a través de la membrana del dializador o del peritoneo, aunque la vía biliofecal probablemente sea también importante<sup>2</sup>.

La DFO quela también eficazmente el AL, formando el complejo aluminóxamina. Tras la administración de DFO, el AL de los depósitos es movilizado, aumentando la fracción dializable. La aluminóxamina se dializa adecuadamente con las membranas de cuprofán y poliacrilonitrilo<sup>2</sup>. La DFO constituye la primera alternativa terapéutica en los pacientes en diálisis que presentan los clásicos signos de intoxicación por AL: anomalías óseas (osteomalacia principalmente)<sup>3</sup>, trastornos neurológicos (demencia dialítica)<sup>4</sup> y anemia microcítica e hipocromía<sup>5</sup>. Este cuadro clínico fue relativamente frecuente hace años, sobre todo en centros que dializaban con un alto contenido de AL en el baño de diálisis. La demostración del papel patogénico del AL ha llevado a la generalización de métodos de purificación del agua (ósmosis inversa, desionización), con una disminución radical en la incidencia del cuadro, al menos en sus formas clínicas más aparatosas.

## AL y anemia

Tanto a nivel clínico como experimental, se ha comprobado que la intoxicación por AL induce una

anemia característicamente microcítica e hipocromía<sup>6-10</sup>. Los mecanismos de dicha anemia no están completamente dilucidados, pero el AL puede inducirlos por diversas vías<sup>9, 11</sup>: por una parte, ejerce una marcada inhibición sobre varias enzimas fundamentales en la síntesis del heme (ferroquelatasa, uroporfirinógeno-decarboxilasa); además, es posible que altere la normal incorporación del Fe a la hemoglobina: se sabe que el AL circula en gran parte ligado a la transferrina<sup>12</sup>, por lo que un acúmulo patológico de AL podría teóricamente interferir con el normal metabolismo del Fe. También existe evidencia de que el AL disminuye la adaptabilidad osmótica del hematíe, incrementando la hemólisis periférica.

## DFO y anemia

Desde el punto de vista clínico, se ha comprobado desaparición de la anemia microcítica asociada a AL tras la introducción de métodos depuradores del agua<sup>7</sup>; igualmente, con DFO se ha descrito una notable mejoría de la anemia en pacientes con intoxicación crónica por AL<sup>5</sup>. No obstante, la relación entre anemia inducida por AL y microcitosis no es constante y de hecho algunos pacientes presentan volúmenes corpusculares normales<sup>5, 11</sup>. Nuestro grupo<sup>13</sup> ha descrito el efecto de la DFO, administrada durante seis meses, en pacientes con anemia normocítica y normocroma, que no presentaban, por otra parte, los rasgos característicos de intoxicación por AL: los niveles séricos de AL eran < 100 mg/l, sin elevaciones significativas tras el test de la DFO; ninguno padecía trastornos neurológicos u óseos sugestivos y por último todos ellos se habían dializado siempre con agua tratada por ósmosis inversa. La ferritina estaba considerablemente elevada como expresión de las múltiples transfusiones que habían necesitado. Con DFO la anemia mejoró notablemente en la mayoría de los casos, con supresión de las transfusiones y descenso significativo de la ferritina. Los niveles séricos de AL no mostraron variaciones relacionables con la mejoría de la anemia, y tras la suspensión de la DFO, las cifras de hematócrito-hemoglobina descendían en pocas semanas a sus niveles previos. Las variaciones

Correspondencia: Dr. Manuel Praga.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital 12 de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, km. 5,400.  
28041 Madrid.

del hematócrito inducidas por la DFO pueden ser en ocasiones espectaculares<sup>14</sup>. En un estudio posterior<sup>15</sup> confirmamos el efecto beneficioso de la DFO en la anemia de otro grupo de pacientes de similares características. El seguimiento de varios parámetros hematológicos mostró un incremento de reticulocitos y de la creatina eritrocitaria en paralelo a la mejoría de la anemia, lo que indicaba un efecto estimulante de la DFO sobre la eritropoyesis. Asimismo, observamos un descenso significativo de la protoporfirina libre eritrocitaria en los pacientes tratados, sugerente de una mejor regulación en la síntesis del heme. Tampoco en este trabajo encontramos relación entre el AL sérico inicial y final y las variaciones de la hemoglobina. La ferritina sérica disminuyó a lo largo del tratamiento y los pacientes cuya anemia mejoró más claramente mostraron un descenso más acusado de la ferritina.

Los mecanismos por los que la DFO causa este incremento de la eritropoyesis no están claros. Altman y cols. han descrito un efecto beneficioso de la DFO sobre la anemia similar al nuestro<sup>16</sup>, pero merced a un seguimiento más estrecho del AL sérico, encuentran una relación entre la mejoría de la anemia y los niveles de AL sérico alcanzados al mes de tratamiento. Para estos autores la DFO mejoraría la anemia a través de una quelación de AL, que aun en cantidades muy discretas podría estar inhibiendo la eritropoyesis. Este mismo grupo ha descrito una relación inversa entre niveles de AL sérico y actividad de la dihidropteridina-reductasa, enzima necesaria para el normal funcionamiento de los neurotransmisores<sup>17, 18</sup>; tras la administración de DFO esta actividad aumentaba, observándose paralelamente un cambio en varios test de funciones intelectuales. El mensaje de estos trabajos es qué cantidades mínimas de AL, encontradas prácticamente en todos los pacientes con insuficiencia renal, pueden estar teniendo significación clínica notable, preferentemente a nivel cerebral y hematológico. Aunque estas líneas de investigación distan de estar confirmadas, su interés es grande, pues proponen un papel patogénico clave para el AL; por otra parte, obligan a replantearse los criterios diagnósticos utilizados para la intoxicación por AL<sup>19</sup>. La principal fuente de intoxicación hoy día la constituyen los quelantes del fósforo que contienen AL. La reciente tendencia a sustituir estos quelantes por otros libres del AL (carbonato cálcico, etc.) puede suponer, de confirmarse el papel del AL, una mejoría global de la anemia en diálisis a largo plazo. Otros autores<sup>20</sup> han descrito un efecto de la DFO sobre la anemia de algunos pacientes en cuyas biopsias óseas no se objetivó AL, lo cual también apoyaría la hipótesis de que la DFO ejerce su efecto a través de una quelación de AL.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la DFO ha mejorado algunos casos de anemias no relaciona-

das con insuficiencia renal, como anemias hemolíticas<sup>21, 22</sup> y anemia asociada a enfermedades inflamatorias crónicas<sup>23</sup>, en las que la implicación posible del AL parece remota. Por ello no deben olvidarse otras hipótesis para explicar la acción de la DFO; se ha comprobado, por una parte, su alto poder eliminador de radicales libres de Fe y radicales hidroxilo, cuya generación está aumentada en la insuficiencia renal y probablemente colaboren en la hemólisis periférica de estos enfermos<sup>24</sup>. Otra alternativa teórica sería un aumento en la expresión de receptores de transferrina en las células eritroides: se sabe que la sobrecarga de Fe disminuye estos receptores, mientras que con la administración de quelantes del Fe aumentan<sup>25</sup>. El paralelismo observado en nuestros enfermos entre mejoría de la anemia, disminución de ferritina sérica y descenso de protoporfirina eritrocitaria (que indica una mejor incorporación del Fe al heme) apoyaría esta hipótesis.

#### **Administración y efectos secundarios**

La DFO se administra generalmente por vía intravenosa en el período final o mejor inmediatamente después de las sesiones de diálisis; con ello se consigue una quelación prolongada hasta la siguiente sesión de diálisis, en la que se eliminarán los complejos DFO-AL o DFO-Fe. Las dosis varían mucho de unos trabajos a otros<sup>3-5, 16</sup>. Nosotros hemos empleado uno o dos gramos i.v. después de cada sesión de diálisis. También puede usarse eficazmente la vía intraperitoneal<sup>26</sup>.

La tolerancia es generalmente buena, aunque pueden surgir complicaciones serias; tal es el caso de la neurotoxicidad visual y auditiva<sup>27</sup>, cuyas manifestaciones, aunque habitualmente reversibles, pueden deparar lesiones permanentes (atrofia óptica, sordeza). Aunque se observa más en relación con dosis altas de DFO, algunos pacientes presentan esta complicación tras períodos cortos de tratamiento. Se ha descrito que la presencia de niveles de ferritina bajos facilita su aparición, por lo que deben valorarse cuidadosamente las reservas de Fe antes de iniciar un tratamiento con DFO. Otra complicación seria, descrita recientemente<sup>28</sup>, es una incidencia elevada de mucormicosis entre los pacientes tratados con DFO, aunque no existe una confirmación de tal sospecha.

En nuestra experiencia, los efectos secundarios han sido escasos, a destacar un episodio transitorio de encefalopatía por la administración coincidente de metoclopramida y DFO<sup>15</sup>. Esta complicación ha sido previamente descrita<sup>29</sup>, por lo que debe evitarse el uso simultáneo de DFO y antieméticos similares.

## DFO y eritropoyetina (EPO)

Tras la introducción de la EPO, el papel de los medicamentos que actúan sobre la anemia renal debe ponerse en relación con ella. Su enorme eficacia la coloca sin duda como el tratamiento de elección; sin embargo, un estudio previo meticuloso de cada paciente permitirá descubrir algunos casos de evidente intoxicación aluminica, en los que el tratamiento con DFO llevará a una mejoría de la anemia y de las demás complicaciones (óseas, neurológicas, etc.). Otro problema, como hemos comentado antes, lo constituyen los pacientes con intoxicación por AL que podríamos llamar subclínica. Es probable que este acúmulo de AL condicione casos de resistencia o de efecto tardío de la EPO, como algunos trabajos ya han descrito<sup>30</sup>. En estos enfermos el tratamiento previo o concomitante con DFO potenciará el efecto de la EPO.

## Bibliografía

1. Wolfe L, Olivieri N, Sallan D, Colan S, Rose V, Propper R, Freedman NH y Nathan DG: Prevention of cardiac disease by subcutaneous deferoxamine in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 312:1600-1603, 1985.
2. Chang TMS y Barre P: Effect of desferrioxamine on removal of aluminum and iron by coated charcoal haemoperfusion and haemodialysis. *Lancet* 2:1051-1053, 1983.
3. Andress DL, Nebeker HG, Ott SM, Endress DB, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Coburn JW y Sherrard DJ: Bone histologic response to deferoxamine in aluminum-related bone disease. *Kidney Int* 31:1344-1350, 1987.
4. AcKrill P, Ralston AJ, Day JL y Hodge KC: Successful removal of aluminum from patients with dialysis encephalopathy. *Lancet* 2:692-693, 1980.
5. Tielemans C, Collart F, Wenš R, Smeyers-Verbeeke J, Van Hoff I, Drafwá M y Verbeelen D: Improvement of anemia with deferoxamine in haemodialysis patients with aluminium-induced bone disease. *Clin Nephrol* 24:237-241, 1985.
6. Touam M, Martínez F, Lacour B, Bourdon R, Zingraff J, Di Giulio S y Druke T: Aluminium-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies. *Clin Nephrol* 19:295-298, 1983.
7. O'Hare JA y Murnaghan DJ: Reversal of aluminium hemodialysis anemia by low-aluminium dialyzate. *N Engl J Med* 306:654-656, 1982.
8. Kaiser L, Schwartz KA, Burnatowska-Hedlin MA y Mayor G: Microcytic anemia secondary to intraperitoneal aluminium in normal and uremic rats. *Kidney Int* 26:269-274, 1984.
9. McGonigle RJS y Parsons V: Aluminium-induced anaemia in haemodialysis patients. *Nephron* 39:1-9, 1985.
10. Short AIK, Winney RJ y Robson JS: Reversible microcytic hypochromic anemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. *Proceedings EDTA* 17:226-233, 1980.
11. Druke T, Lacour B, Touam M, Jucquel JP, Plachot JJ, Cournot-Witner G y Galle P: Effect of aluminium on hematopoiesis. *Kidney Int* 29 (suppl 18):S-45-S-48, 1986.
12. Trapp GA: Plasma aluminum is bound to transferrin. *Life Sci* 33:311-316, 1983.
13. Praga M, Andrés A, De la Serna J, Ruilope LM, Nieto J, Esteñoz J, Millet VG, Arnaiz F y Rodicio JL: Improvement of anaemia with desferrioxamine in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2:243-247, 1987.
14. Praga M, Enríquez de Salamanca R, Andrés A, Nieto J, Oliet A, Perpiñá J y Morales JM: Treatment of hemodialysis-related porphyria cutanea tarda with deferoxamine. *N Engl J Med* 316:547-548, 1987.
15. De la Serna J, Praga M, Gilsanz F, Rodicio JL, Ruilope LM y Alcázar JM: Improvement in the erythropoiesis of chronic haemodialysis patients with desferrioxamine. *Lancet* 1:1009-1011, 1988.
16. Altman P, Plowman D, Marsh F y Cunningham J: Aluminium chelation therapy in dialysis patients: evidence for inhibition of haemoglobin synthesis by low levels of aluminium. *Lancet* 1:1012-1015, 1988.
17. Altman P, Al-Salihi F, Butter K, Cutler P, Blair J, Leening R, Cunningham J y Marsh F: Serum aluminium levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 317:80-84, 1987.
18. Altman P, Dhanesha U, Hamon C, Cunningham J, Blair J y Marsh F: Disturbance of cerebral function by aluminium in haemodialysis patients without overt aluminium intoxication. *Lancet* 2:7-12, 1989.
19. Cannata JB y Díaz López JB: The diagnosis of aluminium toxicity. En *Aluminium and renal failure*. Págs. 287-309. De Broe ME y Coburn J (editores). Kluwer Publishers, The Netherlands, 1989.
20. Basile C y Scatizzi A: Desferrioxamine does not improve aluminium unrelated anaemia of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 3:355, 1988.
21. Ekert H y Rawlinson I: Deferoxamine and favism. *N Engl J Med* 312:1260, 1985.
22. Fargion S, Cappellini MD, Sampietro M, Piperno A y Fiorelli G: Correction of anaemia by desferrioxamine in a patient with alcoholic cirrhosis. *Lancet* 2:166, 1988.
23. Giordano N, Fioravanti A y Sancasciani S: Increased storage of iron and anaemia in rheumatoid arthritis: usefulness of desferrioxamine. *Br Med J* 289:961-962, 1984.
24. Giardini O, Taccone-Gallucci M, Lubrano R, Ricciardi-Tenore G, Bandino D, Silvi I, Paradisi C, Mannarino O, Citti G, Elli M y Casciani CU: Evidence of red blood cell membrane lipid peroxidation in haemodialysis patients. *Nephron* 36:236-237, 1984.
25. Testa V, Louache F, Thomopoulos P y Rochant H: The iron chelating agent picolinic acid enhances transferrin receptors expression in human erythroleukaemic cell lines. *Br J Haematol* 60:491-502, 1985.
26. Andreoli SP y Cohen M: Intraperitoneal deferoxamine therapy for iron overload in children undergoing CAPD. *Kidney Int* 35:1330-1335, 1989.
27. Oliveri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricci G, Skarf B, Taylor M y Freedman MH: Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 314:869-873, 1986.
28. Boelaert JR, Feuves AZ y Coburn JW: Mucormycosis among patients on dialysis. *N Engl J Med* 321:190-191, 1989.
29. Blake DR, Winyard P, Lunec J, Williams A, Good PA, Crewes SJ, Gutteridge JMC, Rowley D, Halliwell B, Cornish A y Hider RC: Cerebral and ocular toxicity induced by desferrioxamine. *Quart J Med* 56:345-355, 1985.
30. Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perioci M y Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 295:1017-1020, 1987.