

# Estudio comparativo sobre dos formas de administrar desferrioxamina (DFO) en pacientes de diálisis

W. Douthat, J. L. Fernández Martín, R. Mouzo\* y J. B. Cannata

Unidad de Investigación. Metabolismo Oseo y Mineral. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

\* Servicio de Nefrología. Hospital Camino de Santiago, Ponferrada (España).

## Introducción

La intoxicación aluminica continúa constituyendo una importante causa de morbimortalidad entre los pacientes de diálisis. Su tratamiento se basa en la prevención de la exposición<sup>1</sup> y el aumento de su eliminación en diálisis<sup>2</sup>. Sin embargo, la transferencia de aluminio (Al) durante diálisis está limitada debido a su unión en suero a proteínas plasmáticas de alto peso molecular, casi exclusivamente transferrina, y, por tanto, no dializable.

La forma más eficaz de eliminar Al es aumentar la fracción de aluminio ultrafiltrable, hecho que se consigue mediante la utilización de desferrioxamina (DFO). Este quelante moviliza el Al de los tejidos, produciendo un incremento de la aluminemia a expensas del complejo DFO-Al<sup>3</sup> de bajo peso molecular, fácilmente ultrafiltrable y además, por otra parte, desplazaría al Al de su unión a la transferrina<sup>4</sup>, aspecto discutido por otros autores.

Con la utilización de DFO lo que se pretende es incrementar el aluminio ultrafiltrable, evitando provocar excesiva hiperalbuminemia con riesgo de redistribución de Al hacia sitios peligrosos<sup>5</sup>. Hasta ahora, la DFO ha sido utilizada de forma empírica a dosis mayores de las necesarias, trayendo como consecuencia efectos secundarios que en ocasiones son importantes<sup>6</sup> y aún no se ha establecido la dosis mínima eficaz ni el mejor momento de su administración<sup>5,7</sup>.

Recientemente, nuestro grupo comparó la eliminación del Al bajo dos diferentes formas de administrar DFO (44 horas antes de diálisis según técnica habitual vs una hora antes de la diálisis), estudiando sólo la primera diálisis posterior a la administración de DFO<sup>8</sup>. En esa oportunidad

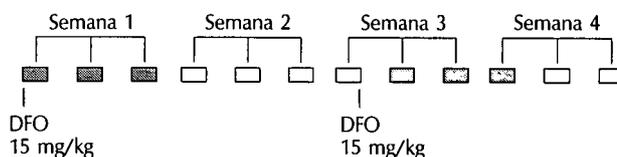
se vio que, si bien con DFO 44 horas antes se eliminaba una mayor cantidad de Al (DFO 44 horas:  $9,5 \pm 5,1 \mu\text{g/l}$  vs DFO una hora:  $5,0 \pm 3,0 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,01$ ), esto se lograba en base a un significativo incremento en el Al sérico (DFO 44 horas:  $184,5 \pm 50,5 \mu\text{g/l}$  vs DFO una hora:  $86,8 \pm 28,4 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, ante la sospecha de que en una sola diálisis no se alcanza a eliminar todo el complejo DFO-Al formado y que parte de la DFO seguiría actuando en las diálisis siguientes, realizamos el presente trabajo, estudiando las tres diálisis posteriores a la administración de DFO.

## Objetivos

Evaluar la eliminación de aluminio y la capacidad de generar aluminio ultrafiltrable en distintas condiciones: a) sin DFO; b) con DFO administrada 44 horas antes, y c) con DFO administrada una hora antes de la diálisis, durante tres diálisis posteriores a la administración de DFO.

## Pacientes y métodos

Fueron incluidos 10 pacientes de hemodiálisis estudiados durante cuatro semanas, en las cuales se cumplió el siguiente esquema de trabajo:



Correspondencia: Dr. J. B. Cannata.  
Unidad de Investigación.  
Metabolismo Oseo y Mineral.  
Hospital Central de Asturias. Apto. 243.  
33006 Oviedo.

La dosis de DFO utilizada fue de 15 mg/kg. Esta fue diluida en solución fisiológica y posteriormente infundida durante media hora por vía endovenosa. Durante la primera semana se estudiaron las tres diálisis que correspondieron a «DFO una hora antes». En la tercera semana se estudiaron las segunda y tercera diálisis, y la primera de la cuarta semana las que correspondieron a «DFO 44 horas antes».

Las muestras obtenidas fueron:

**Paciente:** Se tomaron muestras de sangre arterial al comienzo de la diálisis.

**Líquido de diálisis:** Fueron tomadas dos muestras de líquido de diálisis (concentrado + agua tratada) 30 minutos después de haber comenzado la diálisis.

**Dializado:** El dializado, recogido habitualmente en una probeta, se recolectó en una garrafa de concentrado de diálisis tratada tal y como se aconseja para evitar la contaminación de las muestras. Al concluir la diálisis, esta garrafa se agitó y se tomó una muestra mientras se medía el volumen total eliminado.

Las muestras de aluminio fueron determinadas mediante espectrometría de absorción atómica con horno de grafito.

Fueron utilizados métodos estadísticos como la media  $\pm$  desviaciones estándar (SD) y la «t» de Student para datos pareados y poblaciones independientes.

## Resultados

El aluminio determinado en el líquido de diálisis fue bajo ( $\bar{X}$ :  $2,3 \pm 1,3 \mu\text{g/l}$ ).

Cuando analizamos el Al eliminado (medido en  $\mu\text{g/l}$  obtenidos en el dializado), en promedio durante las tres diálisis, se vio que con «DFO una hora antes» la eliminación fue levemente superior a «DFO 44 horas antes», aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (DFO 44 horas:  $6,1 \pm 2,9 \mu\text{g/l}$  vs DFO una hora:  $6,3 \pm 2,3 \mu\text{g/l}$ , NS) (fig. 1). Cuando evaluamos el comportamiento de la eliminación del Al en cada una de las diálisis estudiadas vimos que con DFO 44 horas antes la mayor eliminación se dio durante la segunda diálisis ( $7,0 \pm 4,3 \mu\text{g/l}$ ), mientras que con DFO una hora antes ésta se dio durante la tercera diálisis ( $9,5 \pm 4,9 \mu\text{g/l}$ ) (tabla I). Sin embargo, si a estos resultados los analizamos en función del tiempo y consideramos como hora 0 al momento de infundir la DFO, vemos que con ambas pautas terapéuticas la mayor eliminación del Al se produjo a las 96 horas después de haber administrado la DFO, siendo significativamente mayor con DFO una hora antes ( $p < 0,02$ ) (fig. 2).

Cuando analizamos al Al sérico se observó que el mayor nivel alcanzado correspondió a DFO 44 horas antes ( $128,9 \pm 62,7 \mu\text{g/l}$ ) y se produjo durante la primera diálisis. Cuando estudiamos la DFO una hora antes, la mayor aluminemia se produjo durante la segunda diálisis y fue

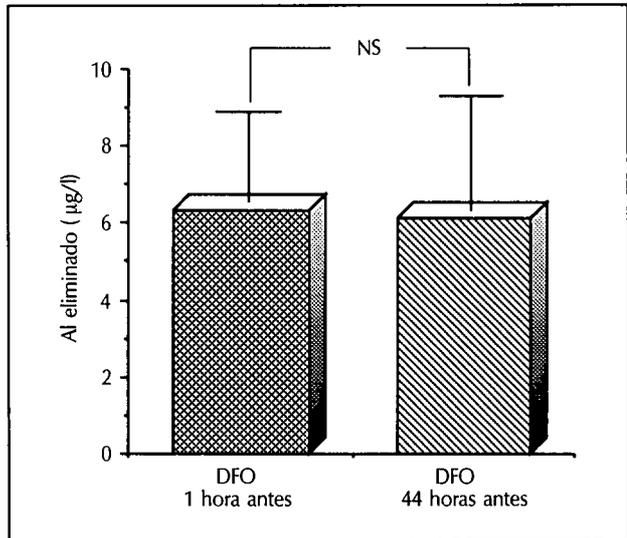


Fig. 1.—Representa el promedio del aluminio eliminado, medido en  $\mu\text{g/l}$  en el dializado, durante tres diálisis posteriores a la administración de DFO con ambas pautas terapéuticas.

significativamente menor a DFO 44 horas antes ( $97,0 \pm 37,7 \mu\text{g/l}$ ) ( $p < 0,01$ ) (tabla I).

Si a estos datos del Al sérico los estudiamos nuevamente en función del tiempo, considerando como hora 0 al momento de infundir la DFO, observamos que los niveles máximos de aluminemia alcanzados con ambas pautas terapéuticas fueron a las 48 horas después de administrar el quelante (fig. 3).

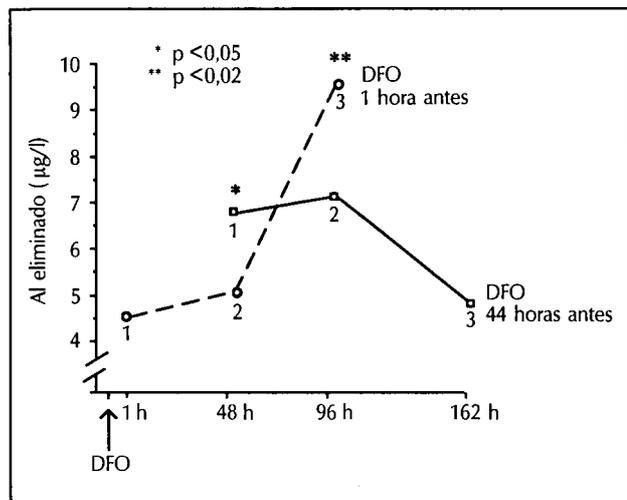


Fig. 2.—Al eliminado en función del tiempo post-DFO. Con ambas pautas, la mayor eliminación se produjo a las 96 horas, siendo significativamente mayor con DFO una hora antes. Los números 1, 2 y 3 representa a cada diálisis estudiada.

**Tabla I.** Cifras de aluminio en suero y aluminio eliminado en dializado durante cada una de las tres diálisis con ambas pautas terapéuticas

	Al eliminado ( $\mu\text{g/l}$ )			Al sérico ( $\mu\text{g/l}$ )		
	HD 1	HD 2	HD 3	HD 1	HD 2	HD 3
DFO (1 h antes)	4,4 $\pm$ 1,8	5,0 $\pm$ 2,3	9,5 $\pm$ 4,9 **	59,9 $\pm$ 22,0	97,0 $\pm$ 37,7	66,5 $\pm$ 25,4
DFO (44 h antes)	6,6 $\pm$ 4,2 *	7,0 $\pm$ 4,3	4,6 $\pm$ 1,4	128,9 $\pm$ 62,7 **	74,4 $\pm$ 30,0	57,1 $\pm$ 15,8

\* p < 0,05; \*\* p < 0,02 comparando DFO una hora vs DFO 44 horas antes.

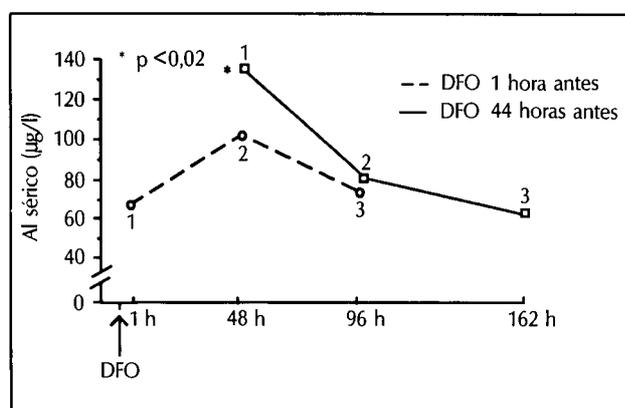


Fig. 3.—Niveles de Al sérico en cada diálisis estudiada representadas en función del tiempo transcurrido post-DFO. Con ambas pautas, el mayor nivel se produjo a las 48 horas, siendo significativamente superior con DFO 44 horas antes.

### Discusión

Con la administración de DFO inmediatamente antes de la diálisis observamos niveles de Al en sangre significativamente menores comparados con «DFO 44 horas antes». Sin embargo, la cantidad absoluta de Al eliminado no se ve perjudicada e incluso sería levemente superior, (aunque la diferencia no es estadísticamente significativa). Esto representa que la utilización de la DFO con la habitual técnica de administración, 44 horas antes de la diálisis, mantiene al paciente innecesariamente durante un tiempo prolongado en contacto con elevados niveles de DFO y Al en sangre. Esto significa un mayor riesgo tanto para la producción de efectos secundarios a la droga como para la aparición de una encefalopatía aluminica.

El hecho de que con «DFO una hora antes» el mayor nivel de aluminio sérico lo obtenemos a las 48 horas nos habla de que probablemente no toda la droga fue eliminada en una sola diálisis y ésta seguiría actuando a más largo plazo. Esto se confirma con el hallazgo de que la eliminación máxima del Al se logró a las 96 horas de haber administrado la DFO con ambas pautas terapéuticas. Esto

se debería a que en la primera diálisis la DFO logra que parte del Al circulante en sangre y pasadas las 48 horas obtendríamos un efecto residual debido al Al que la DFO removió de los tejidos.

La administración de la DFO inmediatamente antes de la diálisis es una alternativa válida para el tratamiento de los pacientes en diálisis con intoxicación aluminica. Con esta nueva forma de administrar DFO eliminamos aluminio sin necesitar peligrosos niveles de aluminio en sangre durante un tiempo prolongado, como ocurre cuando la DFO es administrada 44 horas antes de la diálisis.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido posible gracias a la beca FIS 91/0329.

### Bibliografía

1. Cannata JB, Olaizola I, Menéndez Rodríguez P, Alonso M, Díaz López JB: «Reducir la intoxicación aluminica: Un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica». *Nefrología X* (Sup. 3):120-125, 1990.
2. Alonso M, Olaizola I, Menéndez Fraga P, Elorriaga R, Caramelo C, Cannata JB: «Transferencia de aluminio (Al) en hemodiálisis. Efecto del gradiente de Al, diferentes membranas y desferrioxamina». *Nefrología X* (Sup. 4):74, 1990.
3. D'Haese PC, Verpooten GA, Lamberts LU, De Broe ME: «Pharmacokinetics of desferrioxamine as an aluminium chelator». En De Broe M (ed.). *Aluminium and iron overload in haemodialysis*. Hogrefe & Huber Publishers, pp. 67-74, 1989.
4. Bertholf RL, Savory J, Wills MR: «Desferrioxamine decrease protein-bound aluminium in serum.» *Trace Elem Med*, vol. 3, 4:157-160, 1986.
5. McCarley J, Sorkin MI: «Exacerbation of aluminium encephalopathy after treatment with desferrioxamine». *Nephrol Dial Transplant* 4:110-114, 1989.
6. Cases A, Kelly J, Sabater F, Torras A, Griño MC, López-Pedret J, Revert L: «Ocular and auditory toxicity in hemodialyzed patients receiving desferrioxamine». *Nephron* 56:19-23, 1990.
7. Cannata JB: «Utilidad de la desferrioxamina en el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica». *Nefrología XII*:4, pp. 295-301, 1992.
8. Fernández Martín JL, Mouzo R, Gago E, Alonso M, Cannata JB: «The effect of different forms of administration of desferrioxamine (DFO) on aluminium removal during dialysis». En *Aluminium toxicity: Factor or fiction?* (Abst.), p. 19, Louvain, Jan 1992.