

EDITORIALES

Utilidad de la desferroxamina en el diagnóstico y en el tratamiento de la intoxicación aluminica

J. B. Cannata

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

Introducción

En la primera parte de la década de 1970, en medio de una época en la que la diálisis se estaba asentando como tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica, un número importante de centros de Europa y Estados Unidos fueron testigos de un cuadro que se caracterizó por la asociación de síntomas esqueléticos y del sistema nervioso central, cuya gravedad y etiología, entonces desconocida, significaron un importante reto dentro de la Nefrología. A lo largo de los diez años siguientes se fueron despejando las incógnitas y se hizo evidente que en estos pacientes la ausencia de un hiperparatiroidismo secundario manifiesto y los pocos signos de actividad que se observaban en el hueso se debían a la presencia de aluminio, elemento al que, si bien hasta entonces en otras áreas de la medicina se le había implicado como responsable de algunos efectos tóxicos, ninguno de ellos había tenido la importancia que tendría este nuevo hallazgo.

A partir de estas descripciones se han hecho grandes esfuerzos para disminuir las fuentes de exposición al aluminio; sin embargo, este problema no ha sido resuelto todavía de modo definitivo y sigue siendo habitual que nos tengamos que enfrentar, en primer lugar, con el hecho de tener que averiguar qué pacientes tienen una sobrecarga de aluminio y, en segundo término, con tomar medidas efectivas en la movilización de este tóxico.

En ambos aspectos, tanto el diagnóstico como el terapéutico, la desferroxamina viene jugando desde 1980 un papel preponderante que resulta útil analizar tras diez años de aciertos y de probables errores en la utilización de esta droga dentro del área de la Nefrología.

La desferroxamina es un sideróforo derivado del *Streptomyces pilosus* y se comenzó a utilizar en el tratamiento de las intoxicaciones por hierro en 1963¹. Si bien en principio se creyó que su administración oral podría ser viable, rápidamente se comprobó que su absorción gastrointestinal era escasa y que era necesaria su administración parenteral para poder remover hierro de sus depósitos.

Después de casi veinte años de experiencia en la utilización de esta droga como quelante del hierro, y conocidas algunas similitudes entre hierro y aluminio, Ackrill, y posteriormente otros autores, la utilizaron en 1980 y 1981, describiendo un efecto beneficioso de la misma en la progresión de la encefalopatía dialítica inducida por aluminio^{2,3}. A partir de ese momento, y sin que se estableciera una indicación precisa de su uso en la intoxicación aluminica (la experiencia limitada que se tenía era en pacientes con sobrecarga de hierro y en situaciones en las que la función renal no estaba comprometida), la desferroxamina se comenzó a utilizar progresivamente en pacientes con diálisis siguiendo criterios arbitrarios de selección de pacientes y diferentes esquemas terapéuticos, en la mayoría de los casos presionados por la mala situación clínica de un grupo de pacientes para los que no se tenía un tratamiento adecuado y se desconocía su evolución.

Esta falta de homogeneidad y multiplicidad de criterios ha dificultado la comparación de resultados y ha justificado la aparición de un número importante de efectos tóxicos no descritos previamente con la utilización de esta droga en las intoxicaciones por hierro⁴⁻¹⁵.

Dadas las limitaciones del diagnóstico de la intoxicación aluminica mediante técnicas no invasivas, en 1984 se sugirió la utilidad de una infusión aislada de DFO, para el diagnóstico de la intoxicación aluminica¹⁶, prueba a la que hoy conocemos como «test de DFO». Una vez más, en estos primeros trabajos los criterios diagnósticos que se establecieron tras la utilización de este test fueron sólo orientativos y basados en el resultado obtenido en pacientes con un elevado grado de exposición aluminica. Sin embargo, estas primeras experiencias se fueron extendiendo como guía utilizándose en grupos con otras características en los que el mismo «patrón de oro» no era válido. A partir de allí, los criterios de positividad del test fueron variando y todavía lo siguen haciendo en función de múltiples razones.

Sin embargo, y pese a esta falta de homogeneidad, a lo largo de los últimos años la utilización de la desferroxamina en el área de la Nefrología ha aumentado significativamente, alcanzando, a nivel mundial, a la utilización de esta droga en el campo de las intoxicaciones por hierro. Esto nos da una clara dimensión de la situación y nos obliga a revisar de un modo crítico los aspectos más relevantes del uso de esta droga en pacientes con insuficiencia renal.

Correspondencia: Dr. Jorge B. Cannata Andía.
Unidad de Investigación.
Metabolismo Oseo y Mineral.
Hospital General de Asturias.
Apartado 243.
33080 Oviedo.

Valor del test de DFO en el diagnóstico de intoxicación aluminica

En el momento actual, el diagnóstico de la intoxicación aluminica no puede sustentarse en la presentación que caracterizó los cuadros clásicos de intoxicación aluminica grave. Partiendo de una sospecha y de pruebas que nos servirán de orientación, sólo la biopsia ósea podrá confirmar el diagnóstico y precisar el grado de participación del aluminio en el mismo. Para hacer un diagnóstico precoz es necesario tener presente que la sobreexposición al aluminio es todavía frecuente, afortunadamente no en la misma magnitud de la pasada década. Debemos considerar esta posibilidad ante todo paciente con insuficiencia renal que haya recibido hidróxido de aluminio al menos durante períodos superiores a seis o doce meses y en pacientes en diálisis en los que la concentración final de aluminio en el dializado no haya sido, de forma permanente, inferior a 10 µg/l¹⁷⁻²¹.

No cabe duda que, ante un riesgo tan elevado de exposición al aluminio, el disponer de una técnica no invasiva que nos permita conocer en cortes transversales y en estudios longitudinales la situación de nuestros pacientes resulta atractiva y justifica la popularidad que han adquirido la determinación de aluminio y el test de DFO en los últimos años.

Aluminemia y test de DFO

Cuando se cuantifica aluminio sérico, y tras haber hecho la salvedad de estar seguros de no incurrir en errores por contaminación, estamos midiendo el aluminio distribuido sólo en un 3-5 % del peso corporal. Si bien éste se encuentra en equilibrio con el líquido intersticial y en definitiva con los tejidos, la extrapolación de esta cuantificación al valor de los depósitos tisulares de aluminio debe hacerse con extrema precaución, dado que la mayoría de estudios demuestran una pobre correlación entre esta cifra y la concentración de aluminio en hueso y otros tejidos. Sin embargo, el buen manejo de este dato, sumado a la información aportada por otros parámetros clínicos y bioquímicos^{17, 18}, puede, en ocasiones, dar casi la misma información que un test de desferroxamina. Por tanto, antes de comenzar el análisis de las ventajas y limitaciones de este test es importante definir qué tipo de información aporta este estudio, si ésta es sólo una orientación o si nos ayudará de un modo significativo a decidir nuestra actitud terapéutica.

Con las limitaciones ya reseñadas en esta y en otras publicaciones^{17, 18, 21}, la determinación rutinaria de aluminio en soluciones de diálisis nos ayudará a controlar la magnitud de la exposición aluminica. Si a esto se suma la no utilización de compuestos orales que contengan aluminio, el valor de las determinaciones periódicas de aluminio sérico verá realizada su utilidad en clínica. El aluminio sérico encuentra su equilibrio con el aluminio tisular; por

tanto, si bien su medición en suero es fundamentalmente un buen marcador de exposición reciente al aluminio, si se tiene la seguridad de tener bajo riguroso control a todas las fuentes de exposición al aluminio, las determinaciones periódicas de aluminio sérico también nos podrán dar información a largo plazo acerca de la sobrecarga corporal de aluminio. Por ejemplo, en esta situación, aluminemias elevadas de forma constante por encima de 80-100 µg/l son indicativas de un exceso corporal de aluminio, información que en estos casos no mejorará sustancialmente el test de DFO, que no estaría indicado y en ocasiones sería contraproducente teniendo en cuenta el elevado número de reacciones adversas que se han descrito con una dosis aislada de este compuesto¹²⁻¹⁵.

En los primeros años el test de DFO se usó en múltiples situaciones^{16, 17, 22}. Entonces el objetivo era intentar diferenciar aquellos pacientes con intoxicaciones graves de aquellos que no la tenían, con la creencia de que estábamos utilizando un procedimiento diagnóstico inocuo del que no teníamos información para balancear riesgos y beneficios. Hoy día existen suficientes evidencias que indicarían que, en pacientes que tienen valores basales elevados, inducir con el test de DFO incrementos temporales de aluminio superiores a 200 µg/l conlleva más riesgos que beneficios.

El debate sobre la utilidad del test de DFO se hace más polémico e interesante en aquellos pacientes que de forma más o menos constante mantienen aluminios séricos que oscilan entre 40 y 80 µg/l, niveles a los que en trabajos previos hemos catalogado de «indicadores de dudosa toxicidad»^{18, 21}. En este grupo, por cierto muy frecuente en la actualidad en la mayoría de unidades de diálisis, es en el que el test de DFO podría ser de mayor utilidad. De cualquier modo, es importante tener siempre presente que, aun en el mejor de los casos, la información que aportaría sería la de poder valorar el aluminio depositado en los tejidos, pero nunca podría darnos información acerca de la participación de este aluminio en la toxicidad de cada paciente.

Esto va íntimamente ligado con la decisión terapéutica que se desprendería de la realización del test de DFO: *¿El resultado del test es dato suficiente para indicar una terapéutica más o menos prolongada con DFO? ¿Por cuánto tiempo administraré la DFO y cómo la controlaré? ¿Me permite el test de DFO prescindir de la información que aporta una biopsia ósea? En el caso de la coexistencia de un hiperparatiroidismo severo, ¿me autorizará esta prueba a indicar o contraindicar una paratiroidectomía quirúrgica? ¿Un test positivo siempre es indicativo de concentraciones tóxicas de aluminio y uno negativo de lo contrario?*

Este cúmulo de preguntas, todas tienen respuestas todavía muy polémicas y personales, algunas pueden ser defendidas con más datos, pero otras todavía se mueven en un terreno especulativo. No obstante, en líneas generales, todas las respuestas apuntan hacia la misma dirección. El test de DFO tendrá futuro como herramienta diag-

TENSOGRADAL

TENSOGRADAL 20 mg NITRENDIPINO

Calcioantagonista específico
para la hipertensión arterial.

DESCRIPCIÓN: Nitrendipino (TENSOGRADAL), pertenece a un nuevo grupo de sustancias, las dihidropiridinas, cuyo mecanismo de acción reside en la inhibición del flujo de calcio a la célula. Ejerce un efecto especial sobre los vasos sanguíneos disminuyendo las resistencias periféricas, lo que da lugar a vasodilatación. Este efecto se traduce en la clínica por una reducción de la presión sanguínea que perdura generalmente 24 horas, lo que hace posible una administración única diaria. **COMPOSICIÓN por comprimido:** Nitrendipino (D.C.I.).....20 mg. Excipiente, c.s. **INDICACIONES:** hipertensión arterial. **POSOLOGÍA:** El tratamiento debería ajustarse individualmente, de acuerdo con la gravedad de la afección. Se recomienda iniciar el tratamiento con 1/2 comprimido diario de TENSOGRADAL 20 mg. (=10mg.). Si el tratamiento resulta insuficiente puede aumentarse la dosis a 1 comprimido de TENSOGRADAL 20 mg. En los pacientes con trastornos hepáticos crónicos o con insuficiencia renal, la degradación y la eliminación del principio activo están retardadas. Es necesario por tanto adaptar la posología a estas circunstancias, recomendándose iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg. al día. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:** En general el comprimido se ingiere sin masticar con ayuda de un poco de líquido, preferentemente por la mañana después del desayuno. **PRECAUCIONES:** El tratamiento de la hipertensión con este fármaco requiere un control médico regular. Al inicio del tratamiento con este medicamento, pueden aparecer síntomas de fatiga, mareos, etc. (ver efectos secundarios). Por tanto es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducir automóviles, manejar maquinaria peligrosa, etc.) hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria. El riesgo que supone la ingestión de bebidas alcohólicas en la conducción de automóviles, etc., está aumentando cuando se toma conjuntamente con este medicamento. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Son muy escasos y aparecen más bien al comienzo del tratamiento, siendo por regla general leves. Pueden presentarse: dolores de cabeza, ruborización facial (flush) o sensación de calor. Estas manifestaciones son casi siempre inocuas y aparecen como consecuencia de una vasodilatación. En casos aislados pueden observarse náuseas, mareos, cansancio, reacciones cutáneas o palpitaciones, así como edema de piernas. Como ocurre con otras sustancias vasoactivas, pueden presentarse excepcionalmente, dolores en el pecho por lo general, 15-30 minutos después de la administración de TENSOGRADAL 20 mg. Los pacientes que experimenten este efecto deben consultar a su médico. **CONTRAINDICACIONES:** No se administrará durante el embarazo. No existe experiencia sobre su empleo durante el período de lactancia. **INTERACCIONES:** El efecto hipotensor de TENSOGRADAL 20 mg. puede intensificarse con otros medicamentos hipotensores, como por ej. los bloqueadores de los B-receptores. Las contraindicaciones y medidas de precaución válidas para estos medicamentos deben tenerse en cuenta. La administración de glucósidos cardíacos puede comenzarse o seguirse durante el tratamiento con TENSOGRADAL 20 mg., en algunos casos pueden observarse niveles plasmáticos elevados de glucósidos. La administración de otros antagonistas del calcio (por ej. nifedipina), pueden intensificar el efecto hipotensor de TENSOGRADAL 20 mg. **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:** En caso de sobredosificación debe recurrirse a las medidas habituales de tratamiento sintomático, lavado y aspiración gástrica, noradrenalina para la hipotensión, atropina si hay bradicardia y fluidoterapia y aspiración asistida, si es necesario. **DISPENSAIÓN:** Con receta médica. **PRESENTACIÓN:** Envase de 30 comprimidos ranurados P.V.P.(IVA) 4.299 ptas.

EPREX 4000 y 2000r-HuEPO 4000 U/ml y 2000 U/ml ESPECIALIDAD DE USO HOSPITALARIO. COMPOSICIÓN: EPREX, Eritropoyetina Humana recombinante (r-HuEPO), es una glucoproteína producida por Biotecnología, idéntica en su composición de aminoácidos y carbohidratos a la Eritropoyetina aislada de la orina de pacientes anémicos. Se presenta en viales en concentraciones de 2000 U/ml y 4000 U/ml, que contienen 16,8 µg/ml y 33,6 µg/ml de r-HuEPO respectivamente en 2,5 mg/ml de albúmina sérica humana y c.s. de cloruro, citrato, sodio y agua para inyección. **Indicaciones:** Tratamiento de la anemia asociada con insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis. Tratamiento de la anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos, en pacientes con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis. **Posología:** Se pretende conseguir que la concentración de hemoglobina este entre 10 y 12 g/dl. Se elegirá con preferencia la vía de administración subcutánea sobre la vía intravenosa. **Pacientes hemodializados.** El tratamiento se divide en dos etapas: **Fase de corrección:** 50 U/kg/3 veces por semana por vía subcutánea o intravenosa. Cuando sea necesario ajustar la dosis, se deberá hacer en etapas de por lo menos 4 semanas. En cada etapa la reducción o incremento de la dosis deberá ser de 25 U/kg, tres veces por semana. **Fase de mantenimiento:** Las dosis usual está entre 30 y 100 U/kg, tres veces por semana. Para la vía subcutánea, la dosis media es de un 20 a un 30% más baja que para la vía intravenosa. Sin embargo, si la respuesta obtenida por vía subcutánea es escasa e inexplicable por la condición del paciente, se debe utilizar temporalmente la vía intravenosa para averiguar si la escasa respuesta no esta causada por una reabsorción insuficiente de producto en el paciente. Los datos clínicos disponibles sugieren que aquellos pacientes cuya hemoglobina inicial es muy baja (< 6 g/dl) pueden necesitar dosis de mantenimiento más altas que aquellos cuya anemia inicial es menos severa (> 8 g/dl). **Pacientes Pre-dializados:** **Fase de corrección.** Se comienza con dosis iniciales de 50 U/Kg, tres veces por semana, seguidas si es necesario por dosis mayores, incrementadas con 25 U/Kg (tres veces a la semana) hasta que se consiga el punto deseado (esto debé realizarse en etapas de por lo menos cuatro semanas). **Fase de mantenimiento.** Se ajusta la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: Hb entre 10 y 12 g/dl. (Dosis de mantenimiento entre 50 y 100 U/kg/semana, dividida en tres inyecciones). La dosis máxima no deberá exceder de 200 U/Kg, tres veces por semana. Cuando se interrumpe el tratamiento la concentración de hemoglobina baja a cerca de 0,5 g/dl por semana. El nivel de hierro debe ser evaluado en todos los pacientes antes de, y durante el tratamiento, y debe administrarse suplemento de hierro si fuera necesario. Además otras causas de anemia, tales como la deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ deberán ser excluidas antes de iniciarse la terapia con r-HuEPO. La no respuesta a la terapia con r-HuEPO deberá sufrir una investigación de los factores causantes. Esto incluye: deficiencias de hierro, ácido fólico o vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio; infecciones recurrentes, episodios inflamatorios o traumáticos, hemorragias internas; hemolisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen. **Contraindicaciones:** Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad conocida al medicamento. **Efectos secundarios:** Se han observado los siguientes efectos adversos: síntomas gripales, tales como dolor de cabeza, dolores articulares, sensación de debilidad, y especialmente al comienzo del tratamiento posible vértigo y cansancio; incremento dosis-dependiente en la presión arterial, o agravación de una hipertensión ya existente. En pacientes aislados, con presión arterial normal o baja pueden aparecer crisis hipertensi-

vas con síntomas semejantes a encefalopatía y crisis tónico clónicas. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras ocho semanas de terapia; el desarrollo de una trombosis es muy raro. Puede aparecer trombosis de la fístula, especialmente en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuyo sistema arterio-venoso presenta complicaciones. Se recomienda una revisión frecuente de la fístula así como profilaxis de la trombosis. En todos los pacientes cuyos niveles de ferritina en suero estén por debajo de los 100 ng/ml, se recomienda la sustitución oral de 200-300 mg/día de hierro. Se observó una elevación de potasio en unos pocos pacientes en prediálisis, que estaban recibiendo r-HuEPO, aunque la causalidad no ha sido establecida, los niveles de potasio en suero deberán controlarse regularmente. Si se observa una elevación del nivel de potasio en suero, entonces debe considerarse la suspensión de la administración de r-HuEPO hasta que la hiperkalemia se haya corregido. **Precauciones especiales para su uso:** r-HuEPO debe ser utilizada con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada, o mal controlada. Se requiere un minucioso control para detectar cualquier cambio en la presión arterial y los electrolitos séricos. Puede ser necesario añadir o modificar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la presión arterial, debe interrumpirse el tratamiento con r-HuEPO. También debe utilizarse con precaución r-HuEPO en los casos de tumores malignos, epilepsia, trombocitosis, insuficiencias hepáticas crónicas, e hipersensibilidad conocida al medicamento. Las deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂ deben excluirse, dado que éstas reducen la efectividad de r-HuEPO. En base a la información disponible hasta la fecha, la corrección de la anemia con r-HuEPO en pacientes en prediálisis, no acelera la tasa de progresión de la insuficiencia renal. **Uso durante el embarazo y la lactancia:** r-HuEPO debe ser utilizada en las embarazadas sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. **Interacciones:** Si r-HuEPO es administrada concomitantemente con ciclosporina, los niveles de ciclosporina en sangre deberán ser monitorizados e interpretados de acuerdo con la variación del hematocrito. **Advertencias y normas para correcta administración:** Como con otros productos inyectables, se comprobará que no existen partículas en solución o cambios de color. a) Inyección subcutánea: no debe excederse de un volumen máximo de 1 ml en cada lugar donde se aplica la inyección. En casos de volúmenes superiores debe elegirse otro lugar para aplicar la inyección. Las inyecciones se aplicaran en brazos y piernas o en la pared abdominal anterior. b) Inyección intravenosa: Deberá prolongarse durante 1 o 2 minutos. En pacientes hemodializados, la inyección debe de ser administrada después de la sesión, en la cánula, seguida de 10 ml de solución salina isotónica para aclarar el entubado y asegurar una inyección satisfactoria del producto dentro de la circulación. En pacientes con aparición de síntomas gripales y para minimizarlos puede ser beneficiosa la inyección lenta en unos 5 minutos. No administrar por infusión intravenosa o en solución con otros medicamentos. **Intoxicación:** El margen terapéutico de r-HuEPO es muy amplio. Incluso a niveles séricos muy altos, no se han observado síntomas de intoxicación. **Precauciones. Uso pediátrico:** Se están realizando estudios de eficacia y seguridad en niños. **Incompatibilidades (principales):** NO ADMINISTRAR POR INFUSION INTRAVENOSA NI EN SOLUCION CON OTROS MEDICAMENTOS. **Caducidad:** Dieciocho meses. **Condiciones de almacenamiento:** Almacenar entre 2 y 8° C. No congelar ni agitar y proteger de la luz.

Presentaciones: Caja de 6 viales de 2000 U/ml de r-HuEPO. P.V.P. IVA = 30.574 ptas. Caja de 6 viales de 4000 U/ml de r-HuEPO P.V.P. IVA = 61.126 ptas.



EPREX[®]

rHuEPO

Valor Añadido

en Anemia con Insuficiencia Renal Crónica



nóstica si el balance entre beneficios y riesgos que arrojen la respuesta a estas preguntas le favorece. En los estudios realizados en intoxicaciones graves entre 1984 y 1986^{17, 22}, parte de este balance estaba a su favor y su sensibilidad y especificidad permitían predecir que tal vez su utilización haría ahorrar muchas biopsias óseas. Esto no ha sido así. En el grupo de pacientes con intoxicaciones severas por aluminio ha sido necesario realizar biopsias para conocer el grado de participación del aluminio a nivel tisular, y en pacientes con niveles sospechosos de toxicidad por aluminio la respuesta es todavía imprecisa pero la información de la que disponemos, que discutiremos a continuación, es suficiente para intentar tomar partido ante este problema.

Umbral para considerar un test de DFO como positivo

Este punto es crítico y la respuesta al mismo ha ido variando desde 1984, época en la que el requisito era obtener un incremento de 300-500 µg/l tras la infusión de DFO¹⁶, hasta la actualidad, en la que empíricamente este valor oscila entre 100 y 150 µg/l¹⁸. En líneas generales, si lo que se pretende es conocer si algún paciente tiene más aluminio del «deseado o esperado» en su organismo, todo incremento superior a 100 µg/l debería ser diagnóstico de «sobrecarga patológica de aluminio tisular». El valor de esta cifra y el significado real que tiene hoy día es polémico, y como ejemplo extremo de ello es útil citar series recientes que demuestran que hasta un 80 % de pacientes con incrementos inferiores a 150 µg/l pueden tener aluminio depositado en el frente de mineralización en porcentajes superiores al 50 %²³.

Información que aportan los test de DFO positivos y negativos

El test de DFO positivo siempre indicará un acúmulo de aluminio; sin embargo, nunca nos valorará de forma individual el papel que el aluminio está jugando en el hueso. Por el contrario, un test negativo no descartará toxicidad por aluminio: existe un elevado porcentaje de «falsos negativos». El discreto incremento de aluminio sérico puede dar la falsa sensación de que la cantidad de aluminio depositado es escasa y, por tanto, no responsable de ningún efecto tóxico, desvirtuando la realidad y perdiendo en este caso su utilidad como técnica no invasiva. Tal es el caso de la enfermedad adinámica inducida por aluminio, en la que es frecuente encontrar un elevado porcentaje de test con moderados incrementos de aluminio, y también es el caso de otros cuadros caracterizados por bajo «recambio» en los que el incremento de aluminio sérico post-DFO puede ser moderado pese a que posteriormente el estudio histológico demuestre la presencia de aluminio en el frente de mineralización²³⁻²⁶.

Las causas de estos falsos negativos son múltiples; en-

tre ellas se ha sugerido la propia disminución de la actividad celular parcialmente inducida por aluminio y la heterogeneidad de los pacientes comparados en relación a su metabolismo del hierro. En este último sentido es importante recordar que la mayor afinidad de la DFO por el hierro hará que la respuesta al test de DFO, valorada como incrementos de aluminio, esté siempre condicionada no sólo por los propios depósitos de aluminio, sino también por el metabolismo del hierro²⁷⁻²⁹.

Otras causas que pueden hacer difícil la interpretación y comparación del test de DFO en relación a su positividad o negatividad son las diferentes dosis utilizadas para la realización del test y el momento de extracción de las muestras; ambas pueden justificar variaciones no despreciables del resultado. La dosis con la que se tiene una mayor experiencia es con 40 mg/kg de DFO; la mayoría de trabajos con correlación bioquímico-histológica están realizados con esta dosis. Sin embargo, algunos autores han preconizado recientemente la utilización de dosis menores en el test de DFO (20-30 mg/kg)^{26, 30}. Es importante recordar que, en estos casos, los incrementos de aluminio sérico a obtener podrían reducirse el 20-40 %, y se necesita una mayor experiencia con datos de correlación bioquímico-histológica para poder definir con precisión los criterios de positividad y negatividad del test de estas circunstancias.

El momento de las extracciones de sangre para la determinación de aluminio, sobre todo el de la muestra de pre-DFO, puede también introducir modificaciones en el resultado del test. Esta debe realizarse al comenzar la infusión de DFO y la segunda muestra (post-DFO) debe tomarse antes de la siguiente diálisis, tras un período interdialítico que no incluya el fin de semana (\pm 44 horas de diferencia). Numerosos trabajos incluyen como valor pre-DFO la determinación de aluminio sérico recogida antes del comienzo de la diálisis (aluminio sérico basal), extracción que, si bien metodológicamente puede resultar más simple, nunca será igual en valor a la del aluminio sérico extraído inmediatamente antes de infundir la DFO.

¿Permite el test obviar la realización de una biopsia ósea e indicar tratamientos médicos o quirúrgicos?

Si bien en este punto la revisión de la literatura puede aportar una información controvertida y que no refleje la actitud práctica del momento actual, existe suficiente evidencia para afirmar de forma categórica que *el test de DFO no reemplaza a la biopsia ósea, no es suficiente para indicar y controlar adecuadamente el fin de un tratamiento con DFO, y esta situación es aún más clara y terminante si existen dudas acerca de la indicación de una paratiroidectomía, la que nunca debe realizarse sin conocer con exactitud el grado de participación del aluminio en la lesión ósea.*

La importancia de las limitaciones en la interpretación del test de DFO en pacientes con sobrecargas leves o mo-

deradas de aluminio queda claramente demostrada en un estudio reciente llevado a cabo con pacientes no sintomáticos de intoxicación aluminica, cuyos niveles de aluminio sérico basal eran de $43,8 \pm 30,8 \mu\text{g/l}$ (valores medios semejantes a los de una gran mayoría de la población en diálisis), en los que la correlación entre la aluminemia basal y los parámetros histológicos óseos fue similar a la obtenida entre estos últimos y el test de DFO³¹, demostrando que en este grupo de pacientes la utilidad del mismo es limitada y sigue siendo sólo un dato más que en ocasiones aportaría mayor información que estudios seriados de aluminio, pero en otras su realización puede ser innecesaria.

En resumen, si bien habría otros múltiples aspectos a matizar sobre las limitaciones del test de DFO en el diagnóstico de la intoxicación aluminica, los que se han discutido y se resumen en la tabla I son suficientes para hacer un análisis individualizado de la indicación y de los resultados del mismo.

La desferroxamina en el tratamiento de la intoxicación aluminica

El tratamiento de la intoxicación aluminica en pacientes en diálisis se basa en un control riguroso de la fuente de exposición al aluminio y en la movilización de aluminio del paciente a la solución de diálisis; en otras palabras, es necesario mantener a largo plazo un balance negativo de aluminio. El éxito de la movilización de aluminio va a depender fundamentalmente de la posibilidad de mantener el mayor gradiente posible entre la concentración de aluminio dializable del paciente y la concentración total de aluminio del líquido de diálisis. Todas las medidas que se tomen sobre el control de este último van a ser especialmente eficaces porque permitirán una mayor movilización de aluminio sin actuar sobre el paciente y a la vez potenciarán el efecto de cualquier otra terapéutica^{32,33}.

Los otros dos factores sobre los que se puede incidir para aumentar la movilización de aluminio son la utilización de membranas de alta permeabilidad y el incremen-

to del aluminio ultrafiltrable generado a través de la administración de DFO. Existen numerosos trabajos en los que se demuestra que la DFO es capaz de inducir mejoras clínicas y de reducir la concentración tisular de aluminio³⁴⁻³⁶, si bien también es cierto que otros trabajos demuestran que resultados similares se pueden obtener minimizando la exposición aluminica y permitiendo una mayor movilización de aluminio a través de un riguroso control de la concentración de aluminio en el líquido de diálisis³⁷.

Los estudios cinéticos que han demostrado un efecto beneficioso de la DFO se han realizado utilizando dosis de DFO igual o superior a 40 mg/kg y presiones transmembrana habitualmente elevadas. Los cálculos sobre la efectividad en la movilización de aluminio se han hecho en base a fórmulas matemáticas de aclaramiento que tienen en cuenta las variaciones de aluminio sérico a lo largo de la diálisis, el flujo de la fistula, el flujo del líquido de diálisis, pero que no cuantifican la cantidad real de aluminio eliminado en el dializado^{33,38,39}. Sin embargo, estudios recientes, que incluyen la cuantificación de aluminio extraído en el dializado, demuestran que 15 mg/kg de DFO, administrados una vez por semana al final de la hemodiálisis, movilizan en la diálisis siguiente una baja cantidad de aluminio si se utilizan membranas de cuprofan (menos de 1.000 μg por sesión), cifras que pueden llegar a triplicarse cuando se utiliza polisulfona o poliacrilonitrilo, pero que en definitiva, son escasas en valores absolutos y siempre representan aproximadamente el 10 % de la concentración total de aluminio sérico a las cuarenta y cuatro horas de la administración de la DFO, es decir, al comienzo de la diálisis en la que se pretende una máxima movilización de aluminio³².

Estos discretos beneficios que se obtienen (en μg de aluminio eliminados por sesión) se ven prácticamente anulados cuando la concentración de aluminio del líquido de diálisis alcanza 10 $\mu\text{g/l}$. Además de la información que esto aporta en relación a la necesidad de mantener un líquido de diálisis con una baja concentración de aluminio, el obtener, con y sin DFO, eliminaciones de aluminio cercanas al 10 % de la cifra sérica total indicaría que, en el momento del comienzo de la sesión de diálisis, el porcentaje de aluminio ultrafiltrable generado por 15 mg/kg de DFO es bajo y sensiblemente inferior al esperado de acuerdo a los datos previos obtenidos con dosis mayores de DFO.

La DFO aumenta la excreción de aluminio: a) por un incremento en el porcentaje de aluminio ultrafiltrable, efecto que es independiente del incremento de aluminio total, y b) por el aumento de aluminio total, efecto que magnifica el anterior e incrementa el gradiente de aluminio entre el paciente y la solución de diálisis. Trabajos previos realizados con 40 mg/kg de DFO han demostrado que el porcentaje de aluminio ultrafiltrable llegaría a un 40-60 %³⁸, efecto que se potenciaría al duplicarse o triplicarse la aluminemia total; sin embargo, ésta no ha sido nuestra experiencia con 15 mg de DFO, cifra con la que

Tabla I. Principales limitaciones del test de DFO en el diagnóstico de la intoxicación aluminica

- Sólo orientativo.
- No da información sobre el tipo y grado de participación del aluminio como tóxico.
- No estaría indicado en pacientes con valores de aluminio sérico basales elevados.
- Porcentaje no despreciable de falsos negativos.
- De difícil interpretación y comparación en situaciones no similares en relación al metabolismo del hierro.
- No reemplaza a la biopsia ósea y no es suficiente para decidir tratamientos médicos y/o quirúrgicos.
- De difícil comparación si la dosis y forma de administración de la DFO varían.

hemos observado incrementos de aluminio sérico total dentro del rango antes mencionado, pero con aluminios ultrafiltrables significativamente inferiores a los referidos³².

Estos datos contrastan con resultados recientes en los que la cuantificación de aluminóxamina (complejo DFO-aluminio), cuarenta y cuatro horas después de la infusión de 15 mg/kg de DFO, demuestran valores altos y sugieren que la movilización de aluminio debería ser elevada⁴⁰. No obstante, si bien la aluminóxamina por su peso molecular debería atravesar la membrana y su cuantificación podría ser útil, tiene mayor valor la medición directa del aluminio que se elimina en el dializado. La cuantificación de aluminóxamina se realiza por técnicas indirectas de extracción y por otros métodos todavía no bien definidos⁴¹, cuyos resultados no deberían ser comparados con los de técnicas universalmente aceptadas, disponibles y reproducibles, como es el caso de la cuantificación de aluminio⁴²⁻⁴⁴. Además de estas limitaciones, en el mejor de los casos la cuantificación de aluminóxamina es a su vez una información indirecta, dado que no estamos midiendo el aluminio que se elimina, sino el que por su tamaño supuestamente se debería eliminar.

Nuestros hallazgos de una escasa concentración de aluminio ultrafiltrable cuarenta y cuatro horas postinfusión DFO permiten suponer que el efecto de ésta podría variar desde su administración hasta la siguiente diálisis. A las pocas horas de infundir DFO, la disponibilidad de toda la dosis administrada y la mayor afinidad de ésta por el aluminio comparado con la de la transferrina (constante de estabilidad = K; 10^{31} y 10^{23} , respectivamente) mantendrían gran parte del incremento de aluminio acomplejado a la DFO y, por tanto, habría un incremento de aluminio ultrafiltrable.

Cuando se administraban dosis altas de DFO (40 µg/kg), el exceso de DFO libre tal vez permitía que esta situación durase muchas horas; sin embargo, la reducción de dosis de 40 a 15 mg/kg, justificada por la toxicidad de ésta, nos pone en una situación diferente en la que desde el principio ya no hay un exceso de DFO libre. Por tanto, la metabolización de esta última, junto a la elevada concentración de transferrina libre del suero (sólo saturada 25-35 % con hierro), darían como resultado un lento pero progresivo paso del aluminio desde la DFO a la transferrina. Analíticamente, si se mide aluminio total, estas variaciones no son detectables y, por tanto, la cifra de aluminio sérico seguirá elevada; sin embargo, al no estar éste mayoritariamente unido a la DFO, la proporción de aluminio ultrafiltrable descenderá a lo largo del período interdialítico, hasta llegar a alcanzar sus valores habituales cercanos a 10 % de la cifra total de aluminio sérico.

Si bien esta hipótesis tiene que ser definitivamente comprobada, nuestros primeros hallazgos realizados con PFD (Paired Filtration Dialysis) indican que esta posibilidad existe. Si con esta técnica se administra DFO a dosis de 15 mg/kg una hora antes de la diálisis, se obtiene una buena eliminación de aluminio, con un porcentaje de alu-

minio ultrafiltrable de aproximadamente el 45 % de la cifra de aluminio sérico total. En este caso el aluminio eliminado en el dializado coincide con ese porcentaje. Por el contrario, si la DFO se administra a la misma dosis, pero al final de la sesión de diálisis previa, al comienzo de la siguiente diálisis se observa un porcentaje inferior de aluminio ultrafiltrable⁴⁰.

Estos resultados corroboran nuestra hipótesis: la PFD separa ultrafiltración de difusión y, por tanto, si se utiliza esta técnica y se administra DFO prediálisis a dosis bajas, desde el comienzo de la misma se eliminan por ultrafiltración concentraciones importantes de aluminio, no siendo necesario para ello el inducir hiperalbuminemia, mientras que, por el contrario, la misma dosis administrada cuarenta y cuatro horas antes provoca hiperalbuminemia y, si bien ésta es capaz de movilizar aluminio, dicho efecto se consigue fundamentalmente a expensas de los niveles elevados de éste en suero y en menor grado por la generación de aluminio ultrafiltrable, dado que éste es porcentualmente menor que en el ejemplo anterior⁴⁰. Se han observado beneficios en el mismo sentido administrando la DFO media hora antes del comienzo de la diálisis convencional³².

Dados los efectos secundarios de la DFO, su coste y su escaso rendimiento en µg de aluminio eliminado por sesión de diálisis, la confirmación de estos datos mediante los diversos estudios en marcha permitiría una utilización más racional de la DFO a dosis bajas. Entre tanto sería conveniente seguir con el esquema clásico, pero es fundamental no olvidar que el aumento de gradiente que genera esta droga y las ventajas de la utilización de membranas de mayor permeabilidad se pueden ver prácticamente anuladas si la concentración de aluminio en el dializado se acerca a 10 µg/l, cifra que hoy consideramos elevada y que hasta hace pocos años era considerada como margen de seguridad.

Agradecimientos

A lo largo de los últimos años nuestra línea de trabajo sobre aluminio, hierro y desferroxamina ha recibido apoyo de la CICYT PM88/0183, FISs 91/0329 y FICYT 1990-1992.

Los trabajos con DFO en pacientes han sido posibles gracias a la colaboración de los Servicios de Nefrología de los Hospitales: Covadonga (Oviedo), Camino de Santiago (Ponferrada) y Fundación Jiménez Díaz (Madrid), y los de ultrafiltración con PFD, gracias al material cedido por Sorin Biomédica.

A M. L. Rodríguez por su colaboración en la preparación de este manuscrito.

Bibliografía

1. Moeschlin S y Schnider U: Treatment of primary and secondary hemochromatosis and acute iron poisoning with a new, potent iron-eliminating agent (desferrioxamine-B). *N Engl J Med*, 269:57-66, 1963.
2. Ackrill P, Ralston AJ, Day JP y Hodge HC: Successful removal of alu-

- minium from patient with dialysis encephalopathy. *The Lancet*, 2:692-693, 1980.
3. Arze RS, Parkinson IS, Cartledge NEF y Ward MK: Reversal of aluminium dialysis encephalopathy after desferrioxamine treatment. *The Lancet*, 2:1116, 1981.
 4. Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH, Arden GB y Huenns ER: Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine. *The Lancet*, 2:181-184, 1983.
 5. Lakhanpal V, Schocket S y Jiji R: Desferrioxamine induced toxic retinal pigmentary degeneration and presumed optic neuropathy. *Ophthalmology*, 91:444-450, 1984.
 6. Olivieri N, Raymon Buncic J, Chew E, Gallant T, Harrison R, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricce G, Skarf B, Taylor M y Freedman M: Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous desferrioxamine infusions. *N Engl J Med*, 314:869-873, 1986.
 7. Pengloan J, Dantal J, Rossazza C, Abazza M y Nivel H: Ocular toxicity after a single intravenous dose of desferrioxamine in 2 hemodialyzed patients. *Nephron*, 46:211-212, 1987.
 8. Cases A, Sabater F, López Pedret J y Revert L: Toxicidad auditiva aguda por desferrioxamina en un paciente hemodializado. *Nefrología*, 8:84, 1988.
 9. Windus D, Stokes T, Julian B y Ferves A: Fatal Rhizopus infections in hemodialysis patients receiving desferrioxamine. *Ann Int Med*, 107:678-680, 1987.
 10. Veis J, Contiguglia R, Klein M, Mishell J, Alfrey A y Shapiro J: Mucormycosis in desferrioxamine-Treated patients on dialysis. *Ann Int Med*, 107:258, 1987.
 11. Goodill J, Gar J y Abuelo: Mucormycosis. A new risk of desferrioxamine therapy in dialysis with aluminium or iron overload? *N Engl J Med*, 317:54, 1987.
 12. Cases A, Kelly J, Sabater F, Torras A, Griñó MC, López-Pedret J y Revert L: Ocular and auditory toxicity in hemodialyzed patients receiving desferrioxamine. *Nephron*, 56:19-23, 1990.
 13. Ravelli M, Scaroni P, Mombelloni S, Movilli O, Feller O, Apostoli P, De María G, Vallotić, Sciuto G y Maiorca R: Acute visual defects in patients on regular dialysis given desferrioxamine as a test. *Nephrol Dial Transplant*, 5:945-949, 1990.
 14. Fernández Rivera C, Pérez Fontán M, Cabanas M, Moncalliñ J, Saavedra J y Valdés F: Toxicidad ocular irreversible tras administración de una dosis aislada de desferrioxamina en hemodiálisis. *Nefrología*, 10:431-434, 1990.
 15. Caramelo C y López García L: Utilidad práctica y riesgos de la prueba de desferrioxamina. *Nefrología*, XI:555, 1991.
 16. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky EA y Coburn JW: Use of the desferrioxamine infusion test in the diagnosis of aluminium-related osteodystrophy. *Ann Int Med*, 101:775-780, 1984.
 17. Cannata JB y Díaz López JB: The diagnosis of aluminium toxicity. En De Broe M y Coburn J (eds.). *Aluminium and renal failure*. Kluwer Academic Publishers, pp. 287-308, 1990.
 18. Mazzuchi N y Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica. Revisión y perspectivas. *Nefrología*, 9:15-19, 1989.
 19. Cannata JB, Fernández Martín JL, Gómez Alonso C y Serrano M: Control de oligoelementos en el líquido de diálisis: Un aspecto fundamental en la calidad de la diálisis de los noventa. *Nefrología*, 10:28-32, 1990.
 20. Cannata JB, Olaizola I, Menéndez Rodríguez P, Alonso Suárez M y Díaz López JB: Reducir la intoxicación aluminica: un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología*, 9:120-125, 1990.
 21. Cannata JB, Pernaute R y Alonso M: La intoxicación aluminica en la insuficiencia renal crónica: Reflexiones tras dos décadas de experiencia. *Rev Port Nefrología e Hipertensão*, 5:73-84, 1991.
 22. Nebeker H, Andress D, Milliner D, Ott S, Alfrey A, Slatopolsky E, Sherrard D y Coburn J: Indirect methods for the diagnosis of aluminium bone disease: Plasma aluminium, the desferrioxamine infusion test, and serum iPTH. *Kidney Int*, 29:96-99, 1986.
 23. Petraglia A, Ambrossoni P, Caorsi H, Olaizola I, Jorgetti V y Mazzuchi: Valor de los diferentes métodos diagnósticos en la intoxicación aluminica. I Congreso Uruguayo de Nefrología. Libro de resúmenes, p. 31, Montevideo, 1990.
 24. Felsenfeld A: When and how should desferrioxamine be used in chronic dialysis? *Seminars in Dialysis*, 3:8-11, 1990.
 25. Molitoris B: When and how should desferrioxamine be used in chronic dialysis? *Seminars in Dialysis*, 3:12-14, 1990.
 26. Milliner D: When and how should desferrioxamine be used in chronic dialysis? *Seminars in Dialysis*, 3:17-20, 1990.
 27. Cannata JB, Alonso M, Olaizola I y Díaz López JB: Fe status and the desferrioxamine test. *Am Soc Nephrol*, 1:350, 1990.
 28. Alonso M, Olaizola I, Menéndez Fraga P, Virgós MJ, González Carcedo A, Serrano M, Lorenzo V y Cannata JB: Limitations when interpreting the desferrioxamine test: Effect of iron status. *Kidney Int*, 40:378, 1991.
 29. Cannata JB y Díaz López JB: Insights into complex aluminium and iron relationship. *Nephrol Dial Transplant*, 6:605-607, 1991.
 30. D'Haese P, Lamberts L, Verpooten G y De Broe M: When and should desferrioxamine be used in chronic dialysis? *Seminars in Dialysis*, 3:8-20, 1990.
 31. Vernejoul MC, Marchais S, London G, Bielakoff J, Chappuis P, Morieux C y Llach F: Desferrioxamine test and bone disease in dialysis patients with mild aluminium accumulation. *American Journal of Kidney Diseases*, 14:124-130, 1989.
 32. Alonso M, Olaizola I, Menéndez Fraga P, Elorriaga R, Caramelo C y Cannata JB: Transferencia de aluminio en hemodiálisis. Efecto del gradiente de aluminio, diferentes membranas y desferrioxamina. *Nefrología*, 10:21, 1990.
 33. Molitoris BA, Alfrey AC, Alfrey PS y Miller NL: Rapid removal of DFO-chelated aluminium during hemodialysis using polysulfone dialyzers. *Kidney Int*, 34:98-101, 1988.
 34. Brown DJ, Ham KN, Dawbom JK y Xipell JM: Treatment of dialysis osteomalacia with desferrioxamine. *The Lancet*, 2:343-345, 1982.
 35. Swartz RD: Desferrioxamine and aluminium removal. *American Journal of Kidney Dis*, 6:358-364, 1985.
 36. McCarthy JT, Milliner DS y Johnson WJ: Clinical experience with desferrioxamine in dialysis patients with aluminium toxicity. *Q J Med*, 74:257-276, 1990.
 37. De Francisco AM, Ellis HA, Owen JP, Cassidy MJ, Farndon JR, Ward MK y Kerr DNS: Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Q J Med*, 55:289-315, 1985.
 38. Graf H, Stummvoll HK y Meisinger V: Desferrioxamine-induced changes of aluminium kinetics during haemodialysis. *Proc EDTA*, 18, 1981.
 39. Milliner DS, Hercz G, Miller JH, Shinaberger JH, Nissenson AR y Coburn JW: Clearance of aluminium by hemodialysis: Effect of desferrioxamine. *Kidney Int*, 29:100-103, 1986.
 40. Fernández Martín JL, Mouzo R, Gago E, Alonso M y Cannata JB: The effect of different forms of administration of desferrioxamine (DFO) on aluminium removal during dialysis. En: *Aluminium toxicity: Factor fiction?* (Abstract book), p. 19, Louvain, January 1992.
 41. Menéndez Fraga P, Blanco F, Sanz Medel A y Cannata JB: Determinación de desferrioxamina y sus quelatos con hierro y aluminio por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) (Abstract). *Rev Esp Toxicol*, 8:167, 1991.
 42. Rodríguez Roza R, Sanz Medel A y Cannata JB: Determinación de aluminio en líquidos biológicos de enfermos de riñón por espectrometría atómica de plasma generado por inducción. *Quím Anal*, 5:69-82, 1986.
 43. Sanz Medel A, Rodríguez Roza R, González Alonso R, Noval Vallina A y Cannata JB: Atomic spectrometric methods (atomic absorption and ICP atomic emission). *J Anal Atomi Spectrom*, 2:177-184, 1987.
 44. Blanco E, López A, Pérez J, García Alonso JI, Sanz Medel A y Cannata JB: High performance liquid chromatography methods for studying protein binding of aluminium in human serum in the absence and in the presence of desferrioxamine. *Clin Chem Acta*, 189:69-80, 1990.