

Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación alumínica. Revisión y perspectivas

N. Mazzuchi * y J. B. Cannata **

* Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. Montevideo (Uruguay).

** Unidad de Investigación. Hospital General de Asturias. Oviedo (España).

Como ya se ha comentado en la introducción de este número, la intoxicación alumínica ha determinado una importante morbimortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Estudios clínicos y experimentales han demostrado los efectos de la acumulación de este metal en diferentes tejidos, y las alteraciones hasta ahora referidas han sido: la encefalopatía¹, la enfermedad ósea^{2, 3}, la miopatía, la hipofunción paratiroidea⁴⁻⁶, la anemia microcítica⁷⁻⁹ y la miocardiopatía¹⁰.

Estas manifestaciones clínicas no son precoces y aparecen cuando existen importantes alteraciones patológicas, las que habitualmente son difícilmente reversibles. Por lo tanto, para disminuir la morbimortalidad es fundamental reconocer las situaciones de riesgo, realizar una adecuada política de prevención, establecer el diagnóstico de forma precoz y utilizar adecuadas pautas de tratamiento.

Riesgo de intoxicación por aluminio y normas de prevención

Hoy día se sabe que las fuentes de exposición al aluminio en la insuficiencia renal crónica son numerosas; soluciones de diálisis, ligantes o captadores del fósforo, albúmina, plasma, expansores plasmáticos, leches artificiales e inclusive algunos tipos de dietas y utensilios de cocina. No obstante, las principales fuentes de intoxicación alumínica siguen siendo las soluciones utilizadas en hemodiálisis y el uso de ligantes del fósforo que contienen aluminio. Resulta difícil revisar retrospectivamente el grado de exposición a este elemento, pero en la práctica y como una guía pueden ser de utilidad criterios como los ya propuestos¹¹, que definen como población expuesta al riesgo a pacientes dializados durante un período mayor de seis meses con una solución conteniendo más de 10 µg/l. de aluminio y a todos aquellos con insuficiencia renal crónica que hayan tomado captadores de fósforo conteniendo aluminio durante más de

un año. Para poder contar con estos datos es necesario cuantificar periódicamente las concentraciones de aluminio en el agua utilizada en hemodiálisis, en los concentrados de diálisis y en la solución final de diálisis.

Con los adelantos técnicos que han permitido una mayor precisión en la determinación del aluminio, la cifra umbral por encima de la cual debemos sospechar sobreexposición al aluminio ha descendido de un modo importante en los dos últimos años. En 1986, la Comunidad Económica Europea publicó las primeras cifras límites, tanto en líquidos como en fluidos biológicos¹². No obstante, hoy día estas cifras ya están desactualizadas y en pacientes con insuficiencia renal crónica con o sin tratamiento dialítico se deberían considerar cifras «aceptables» a aquellas inferiores a 40 µg/l., «sospechosas» de una exposición no despreciable a aquellas entre 40 y 80 µg/l. y «peligrosas» a las que de forma mantenida se encuentran por encima de 80 µg/l. En base a este mismo criterio, si se pretende que las soluciones de diálisis no constituyan una fuente de exposición al aluminio, cualquier tipo de solución no debería exceder en su concentración final los 5 µg/l. de este elemento.

Si se tienen en cuenta estos nuevos límites a los que hemos ido llegando no sólo gracias a los adelantos técnicos, sino también a una mayor prevención, fruto de la conciencia que se ha ido generando en torno a esta patología, comprenderemos que la concentración final de aluminio del dializado no debería nunca superar el límite de 5 µg/l. El aluminio sérico está ligado a proteínas, fundamentalmente transferrina, al menos en un 90 %, lo que equivale a decir que un 10 % o menos está en el suero unido a moléculas de menor tamaño y por tanto dializables. Si en el líquido de diálisis se supera esta cifra y se alcanzan los 10-15 µg/l., se dan las condiciones de gradiente de Al ultrafiltrable para que durante la sesión de diálisis pueda haber una transferencia de aluminio en todos aquellos pacientes con aluminemias inferiores a 100-150 µg/l., lo que en la práctica vendría a equivaler a la mayor parte de pacientes en hemodiálisis.

Como es ya sabido, los niveles de aluminio del agua potable sufren importantes variaciones geográficas y estacionales¹³. A lo largo de dieciocho meses en Montevideo y en Oviedo hemos observado importantes oscilaciones de aluminio en el agua, desde cifras

Correspondencia: Dr. J. B. Cannata Andía.
Unidad de Investigación.
Hospital General de Asturias.
Apartado 243.
33080 Oviedo.

inferiores a 20 a superiores a 800 $\mu\text{g/l.}$, con valores medios mayores de 200 $\mu\text{g/l.}$ Para evitar esta permanente contaminación, la osmosis inversa y la desionización de forma conjunta o por separado representan las mejores técnicas de tratamiento de agua. No obstante, la última, cuando se emplea de forma aislada, en ocasiones no es capaz de alcanzar concentraciones de aluminio inferiores a 5 $\mu\text{g/l.}$ por su incapacidad de eliminar las formas coloidales de este elemento.

Si bien todavía existe riesgo, gracias a un adecuado tratamiento del agua ha descendido de un modo importante la transferencia masiva de aluminio y la prevalencia de la intoxicación aluminica; sin embargo, todavía se refieren incidencias de osteomalacia inducidas por aluminio en pacientes dializados con agua con una concentración de aluminio inferior a 5 $\mu\text{g/l.}$ ¹⁴, demostrando que aunque se disponga de un tratamiento de agua considerado adecuado es necesario mantener controles periódicos, los que además nos ayudarían a descubrir la presencia de otras fuentes de exposición como, por ejemplo, la vía oral.

Los riesgos de absorción digestiva del aluminio justifican una revisión crítica de las normas de control de la fosforemia. Existe acuerdo en considerar que no es necesario que los pacientes en diálisis tengan los niveles de fósforo sérico que pretendemos de la población normal; el objetivo sería mantener los niveles de fósforo entre 5 y 6 mg/dl.¹⁵ Una mejor indicación dietética y una adecuada utilización de los distintos tipos de diálisis y membranas de los que hoy disponemos son medidas de gran importancia para obtener un adecuado control tanto de la fosforemia como de la aluminemia en pacientes en diálisis¹⁶. Si con estas medidas no se logra evitar la hiperfosforemia está indicado utilizar en primer lugar ligantes o captadores de fósforo no aluminicos, entre los cuales el carbonato de calcio es el que ha demostrado una mayor efectividad^{17, 18}. Si pese a la utilización del mismo no se consiguen los efectos terapéuticos deseados se hace necesario utilizar hidróxido de aluminio, pero siempre de forma individualizada, adaptándolo a los hábitos dietéticos del paciente y teniendo en cuenta los factores que pueden modificar la absorción del mismo, parte de los cuales son discutidos y analizados en este número¹⁹⁻²⁰.

En los casos en que haya que combinar la administración de carbonato de calcio con hidróxido de aluminio es prudente no prescribirlos de forma conjunta, dado que por sus interacciones químicas ambos perderían parte de sus propiedades como captador de fósforo a la vez que se obstaculizaría la absorción gastrointestinal del calcio que aporta el carbonato de calcio²².

Diagnóstico precoz de intoxicación aluminica

El diagnóstico de intoxicación aluminica parte de

la sospecha del mismo y en la actualidad existen una serie de pasos preestablecidos que permiten orientarnos hacia la confirmación de este diagnóstico. Si esperamos la aparición de manifestaciones clínicas, ya sean musculoesqueléticas, hematológicas o del sistema nervioso central, haremos siempre un diagnóstico tardío de esta patología. De cualquier modo, en nuestra experiencia, y en ausencia de síntomas secundarios a afectación del sistema nervioso central, los que mejor correlación histológica han mostrado han sido el dolor óseo a nivel de la parrilla costal, hombros, pelvis, la miopatía proximal²³ y el agravamiento de la anemia, la que en los primeros estadios no siempre muestra la microcitosis e hipocromía descritas clásicamente.

Dentro de los pasos a seguir para el diagnóstico de intoxicación aluminica, los marcadores bioquímicos directos e indirectos juegan un papel fundamental. Los aumentos de calcio sérico espontáneos o secundarios a la utilización de calcio o derivados activos de la vitamina D y los niveles de parathormona y fosfatasa alcalina inadecuadamente bajos para lo que cabría esperar en pacientes con hiperparatiroidismo secundario suelen orientar hacia la búsqueda de sobreexposición al aluminio²³⁻²⁵. Sin embargo, siempre hay que tener en cuenta que estos valores pueden ser muy variables, dependiendo del grado de asociación con osteítis fibrosa¹⁴⁻²³. Con la osteocalcina hay menos experiencia, pero ésta, por su condición de buen marcador del recambio y renovación ósea, podría aportar una información similar y adicional a la ya mencionada.

El valor diagnóstico de la aluminemia en los casos individuales es relativo, pero aporta una información útil si se la sabe interpretar. Estudios clínicos^{26, 27} han demostrado niveles de aluminio superiores en pacientes con intoxicaciones severas, encontrándose los valores máximos en casos de encefalopatía. De acuerdo con estas observaciones se ha considerado que aluminemias superiores a 50 $\mu\text{g/l.}$ se asocian con un riesgo progresivo de intoxicación ósea, y aquellas superiores a 100 $\mu\text{g/l.}$ se podrían además asociar con un mayor riesgo de intoxicación encefálica. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que el aluminio plasmático se correlaciona mejor con la presencia de la fuente de exposición que con la importancia de los depósitos tisulares. En la literatura hay numerosos trabajos que refieren un rápido descenso de la aluminemia al retirar la fuente de intoxicación, ya sea ésta a través del dializado o de la vía oral^{13, 28}. Los estudios de correlación entre aluminio plasmático y contenido óseo de aluminio suelen mostrar una escasa correlación entre ambos parámetros²⁹⁻³¹, resaltando una vez más el valor limitado del aluminio sérico como marcador de exposición crónica³².

Por el contrario, el test de desferroxamina (DFO)

ha demostrado ser un mejor indicador del contenido de aluminio tisular y en particular del contenido de aluminio óseo³⁰. Sin embargo, la interpretación de los incrementos de aluminio sérico obtenidos con DFO ha sufrido algunas modificaciones en los últimos años. El criterio para considerar positivo a un test de DFO ha variado, y si bien no existen todavía estudios/histopatológicos seriados, la tendencia actual es la de considerar como positivo o muy sugestivo de acúmulo patológico de aluminio a nivel tisular a aquellas variaciones de aluminio post-DFO superiores a 150 µg/l.; como sugestivas, pero dudosas, a aquellas entre 50-150 µg/l., y como poco expresivas de acúmulo de aluminio a variaciones inferiores a 50 µg/l., siempre valorando el resultado del test de DFO no como un dato absoluto, sino como relativo y orientador con ciertas limitaciones a la hora de su interpretación. Por ejemplo, en casos concretos, como el de aquellos pacientes politransfundidos con sobrecarga tisular de hierro y que además tienen depósitos aumentados de aluminio, por la conocida mayor afinidad de la DFO por el hierro³³, no se pueden obtener tras un test de DFO variaciones muy importantes de aluminio sérico, dado que en estos casos la DFO movilizará prioritariamente hierro y secundariamente aluminio, limitando notablemente el valor del test en estas circunstancias. Esto podría explicar parcialmente las recientes controversias de la literatura sobre el efecto de la DFO en la anemia de pacientes en hemodiálisis supuestamente no intoxicados por aluminio^{34, 35}.

Ante la sospecha de intoxicación aluminica otras técnicas no invasivas pueden ser utilizadas. De éstas, los cambios radiológicos son tardíos y pueden no apreciarse alteraciones en un elevado porcentaje de pacientes con depósitos óseos de aluminio³⁶. Si se dispone de gammagrafía, de tomografía axial computarizada o de absorciometría, éstas pueden aportar datos adicionales complementarios directos e indirectos referentes a la mineralización y a la velocidad de renovación ósea, pero en ningún caso son esenciales o definitivas para el diagnóstico de intoxicación aluminica.

El estudio histológico con técnicas histoquímicas con el complemento de la histomorfometría son hoy día necesarios y representan el único método que permite confirmar el diagnóstico de intoxicación aluminica³⁶. Las distintas formas histológicas que pueden observarse: osteomalacia, enfermedad aplásica, enfermedad mixta y osteítis fibrosa, van a depender, entre otros factores, de la edad, tratamientos previos (corticoides, heparina, etc.), situación del hueso pre-diálisis, de la importancia de la intoxicación aluminica y del grado de hiperparatiroidismo secundario, factores estos últimos que generalmente variarán en relación inversa. La biopsia ósea y los estudios histomorfométricos, al definir las formas histológicas, per-

miten valorar la participación de ambos factores y precisar una mejor conducta terapéutica.

Tratamiento de la intoxicación aluminica

Los objetivos del tratamiento son: por un lado, suprimir al máximo las fuentes de exposición, a la vez que remover los depósitos tisulares de aluminio. Si no se presta un máximo de atención sobre el primero de estos aspectos, el segundo se prolongaría innecesariamente y carecería de sentido. Además, la supresión de las fuentes es un objetivo indistinguible del que perseguimos en la prevención, motivo por el cual se debería aplicar de forma generalizada en todos los pacientes; el segundo aspecto es ya más específico e implica la utilización de fármacos, en el momento actual la DFO, lo que además conlleva una selección de los pacientes que se beneficiarían de la misma.

Ya se ha comentado el escaso valor que tiene la aluminemia aislada y la necesidad de complementarla con el test de DFO y con la biopsia ósea. Si bien no es pretensión de esta editorial ahondar sobre estos criterios de selección, es importante recalcar que siempre hay que intentar completar el estudio de los pacientes con histología ósea. No obstante, si la realización de la misma es imposible, todos los parámetros directos e indirectos ya mencionados, complementados con el test de DFO, pueden dar datos suficientes como para poder decidir iniciar el tratamiento con un quelante del aluminio.

Este último no siempre es absolutamente necesario y se han referido casos de mejoría de la formación ósea después de períodos de diálisis utilizando muy bajas concentraciones de aluminio en el dializado, inclusive en pacientes cuya biopsia mostraba una enfermedad mixta³⁷. Sin embargo, en líneas generales, dada la gran afinidad del aluminio por la transferrina^{28, 39}, esta medida suele ser insuficiente, ya que el porcentaje de aluminio dializable será siempre muy bajo. La administración de DFO, cuya afinidad por el aluminio es superior a la de la transferrina³⁹⁻⁴¹, permite, dadas las características dializables del complejo Al-DFO, un importante aumento del aluminio ultrafiltrable y, por lo tanto, una mayor eficacia de la diálisis en lo referente a movilización de aluminio.

La dosis de DFO necesaria para crear este gradiente de utilidad terapéutica ha sido desde sus comienzos empírica y se ha reducido notablemente en los dos últimos años, fundamentalmente debido a la aparición de numerosos trabajos que han demostrado diferentes efectos tóxicos de la DFO, la gran mayoría dosis dependiente. Los primeros que se publicaron fueron de orden neurotóxico y dieron la primera llamada de atención⁴²⁻⁴⁶, pero los más recientes de ti-

po infeccioso, especialmente las sepsis por hongos, han sido el principal detonante de un replanteamiento de la dosis a utilizar de DFO, aspecto cuya importancia quedó claramente demostrada en el reciente workshop sobre aluminio, hierro y DFO celebrado en el Congreso de la EDTA-ERA en septiembre de 1988 en Madrid.

Por lo tanto, en un futuro inmediato el primer objetivo que debemos plantearnos es el de disminuir la dosis de DFO que se utiliza como tratamiento de la intoxicación aluminica. A lo largo de los últimos cinco años se ha generalizado el uso de la misma a dosis mínima de 40 mg/kg/semana, en un alto porcentaje de pacientes durante períodos superiores a seis meses, lo que a la luz de los conocimientos actuales sería una dosis excesiva⁵¹, aumentando considerablemente el riesgo de yatrogenia. Con dosis inferiores, por ejemplo de 10-20 mg/kg/semana, se obtendrían resultados similares, que podrían ser mejorados con la utilización de membranas especiales de diálisis^{16, 29} y de nuevas formas de administración de la DFO, como por ejemplo, la administración interdiálisis de la misma¹⁶. La duración del tratamiento es otro punto fundamental; continuar como hasta ahora, con pautas prolongadas sin controles intermedios, no parece lo más acertado. Una actitud prudente sería la de utilizar la DFO en ciclos de tres-cuatro meses, tras los cuales sería conveniente replantearse su efectividad y la necesidad de continuar su uso mediante la realización de un test de DFO que deberá ser interpretado con las limitaciones antes mencionadas.

Si bien se están valorando nuevos quelantes de cationes trivalentes a nivel experimental^{49, 50}, la DFO sigue siendo el tratamiento de elección de la intoxicación aluminica. En la insuficiencia renal, la metabolización de la misma está alterada y sus niveles se encuentran peligrosamente elevados⁵¹; por tanto, urge una utilización más individualizada y la iniciación de estudios destinados a conocer con mayor precisión el mecanismo de acción de la DFO, lo que nos permitiría obtener una máxima efectividad y selectividad.

Agradecimientos:

La línea de investigación sobre toxicidad del aluminio ha recibido apoyo del FISs (1475/87, 1476/87, 1613/88, de la FICYT y del ICI.

Bibliografía

1. Alfrey AC, Legendre GR y Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 294:184-188, 1976.

2. Denton J, Freemont AJ y Ball J: Detection and distribution of aluminium in bone. *J Clin Pathol* 37:136-142, 1984.

3. Verbueken AH, Van de Vyver FL, Van Grieken RE, Paulus GJ, Visser WJ, D'Haese P y De Broe ME: Ultrastructural localization of aluminum in patients with dialysis-associated osteomalacia. *Clin Chem* 30:763-768, 1984.

4. Kraut JA, Shinaberger JH, Singer FR, Sherrard DJ, Saxton J, Miller J, Kurokawa K y Coburn JW: Parathyroid gland responsiveness to acute hypocalcemia in dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 23:725-730, 1983.

5. Andress D, Felsenfeld AJ, Voigts A y Llach F: Parathyroid hormone response to hypocalcemia in hemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int* 24:364-370, 1983.

6. Morrisey J, Rothstein M, Mayor G y Statopolsky E: Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int* 23:699-704, 1983.

7. Druke T, Touam M y Lacour B: Aluminum-induced microcytic anemia in experimental chronic renal failure. *Nefrología* 6:67-69, 1986.

8. Short AK, Winney RJ y Robson JS: Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminum intoxication. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 17:233-236, 1980.

9. O'Hare AT y Murnaghan DJ: Reversal of aluminum-induced hemodialysis anemia by low-aluminum dialysate. *N Engl J Med* 306:654-656, 1982.

10. London GM, De Vernejoul MC, Bielakoff J, Fabiani F, Marchais S, Guerin A, Metivier F y Llach F: Possible role of aluminum accumulation in the cardiac abnormalities of hemodialysis patients. *Kidney Int* (abstract) 31:238, 1987.

11. Garrett P, O'Connor M, Dervan P, Mulcahy D, Donochie JF, Carmody M y O'Dwyer WF: Strategy for diagnosis and management of aluminium intoxication, in *Aluminium and other trace elements in renal disease*. Edited by Taylor A. Bailliere Tindall, pp. 15-18. London, 1986.

12. Berlin A, Challah S, Selwood NH, Mattiello G y Lai M: Prevention of aluminium exposure. Actions at European Community level. *Nefrología* 6 (supl 1):51-56, 1986.

13. Fernández J, Rodríguez P, Petraglia A, Laborde A, Dibello N, Ambrosini P y Mazzuchi N: Importancia del aluminio en la hemodiálisis crónica. *Revista Médica del Uruguay*, 1:34-40, 1985.

14. Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD, Keveney JJ Jr, Pederson JA y Medlock TR: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 29 (suppl 18):S74-S79, 1986.

15. Cannata JB, Rodríguez Suárez C, Paniagua J, Suárez Suárez C y Herrera J: Tratamiento de la hiperfosforemia en la insuficiencia renal: revisión y perspectivas. *Nefrología* 6 (supl 1):91-96, 1986.

16. Bruce AM, Allen CA, Patricia SA y Nancy LM: Rapid removal of DFO-chelated aluminium during hemodialysis using polysulfone dialyzers. *Kidney Int* 34:98-101, 1988.

17. Moriniere Ph, Roussel A, Tahiri Y y Fournier A: Fournier Substitution of aluminium hydroxide by high doses of calcium carbonate in patients on chronic hemodialysis: disappearance of hyperaluminemia and equal control of hyperparathyroidism. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 19:784-787, 1982.

18. Fournier A, Moriniere Ph, Sebèrt JL, Dkhisi H, Atik A, Leflon P, Renaud H, Guerin J, Gregoire I, Idrisi A y Garabedian M: Calcium carbonate, an aluminium-free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hyperparathyroidism in uremia. *Kidney Int* 29 (suppl. 18):S114-S119, 1986.

19. Cannata JB, Suárez Suárez C, Cuesta MV, Rodríguez Roza R, Allende MT, Herrera J y Pérez Llanderal J: Gastrointestinal aluminium absorption: Is it modulated by the iron absorptive mechanism? *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 21:354-359, 1984.

20. Cannata JB y Druke T: Absorción gastrointestinal de aluminio. Análisis de factores implicados. *Nefrología* 6 (Supl 1):79-86, 1986.

21. Olaizola I, Fernández MJ, Fernández Martín JL, Vizoso Piñeiro FJ, Roza Suárez M y Cannata JB: Efecto de la insuficiencia renal crónica, de la intoxicación aluminica y de la edad sobre la absorción gastrointestinal del hidróxido de aluminio. *Nefrología* 9:65-71, 1989.
22. Wilske J, Björck S y Delin K: Release of calcitrol end PTH in haemodialysis patients on treatment with calcium carbonate. *Scand J Urol Nephro* 19 (en prensa), 1989.
23. Mazzuchi N, Ambrosioni P, Petraglia A, Caorsi H, Campistrus N, Rodríguez P y Jorgetti V: Osteodistrofia aluminica. Análisis clínico e histológico. *Nefrología* 9:78-85, 1989.
24. Boyce B, Fell GS, Elder HY, Junor BJR, Elliot HE, Beastall G, Fogelman I y Boyle IT: Hypercalcemic osteomalacia due to aluminium toxicity. *Lancet* 2:1009-1013, 1982.
25. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Beastall G y Fell GS: The influence of aluminium on calcium and parathyroid hormone metabolism in dialysed patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 19:244-247, 1982.
26. Parkinson IS, Ward MK y Kerr DNS: Dialysis encephalopathy bone disease and anemia: the aluminium intoxication syndrome during regular hemodialysis. *J Clin Pathol* 34:1285-1294, 1981.
27. Winney RJ, Cowie JF y Robson JS: What is the value of plasma/serum aluminium in patients with chronic renal failure? *Clin Nephrol* 24 (Supl 1):S2-S8, 1985.
28. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Fell GS y Beastall G: Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid hormone metabolism. *Lancet* 1:501-503, 1983.
29. Simon P, Allain P, Ang KS, Cam G y Mauras Y: Prophylaxis et traitement de l'intoxication aluminique chez l'insuffisant renal chronique. *Actualités Nefrologiques*. Flammarion, pp. 387-414, Paris, 1984.
30. Milliner DS, Nebeker HG y Ott SM: Use of the desferrioxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 101:775-780, 1984.
31. Nebeker HG, Andress DL, Milliner SS, Ott SM, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Sherrard DJ y Coburn JW: Indirect methods for the diagnosis of aluminum bone disease: Plasma aluminium, the desferrioxamine infusion test, and serum PTH. *Kidney Int* 29 (suppl. 18):S96-S99, 1986.
32. De Broe ME, Van de Viver FL, Silva FJE, D'Haese C y Verbueken H: Measuring aluminium in serum and tissues: Overview and perspectives. *Nefrología* 6 (supl. 1): 41-46, 1986.
33. Day JP: Chemical aspects of aluminium chelation by desferrioxamine, in *Aluminium and other Trace Elements in Renal Disease*. Edited by Taylor A. Bailliere Tindall, pp. 184-192, London, 1986.
34. De la Serna FJ, Gilsanz F, Ruilope LM, Praga M, Rodicio JL y Alcázar JM: Improvement in the erythropoiesis of chronic haemodialysis patients with desferrioxamine. *Lancet* 1:1009-1011, 1988.
35. Grant AC, Modi KB, Rodger RSC, Macdougall AI, Junor BJR, Drüeke T y Basile C: Desferrioxamine anaemia, and Haemodialysis. *Lancet* 1:1405-1406, 1988.
36. Cannata JB y Díaz López B: The diagnosis of aluminium toxicity. En *Aluminium toxicity in renal failure*. Ed. M. De Broe, J. Coburn, Martinus Nijhoff. Medical Publishers. The Hague (en prensa), 1989.
37. Milliner DS, Hercz G, Miller JH, Shinaberger JH, Nissenson A y Coburn JW: Clearance of aluminium by hemodialysis: Effect of desferrioxamine. *Kidney Int* 29 (suppl 18):S100-S103, 1986.
38. Smith GO, Winney RJ, McLean A y Robson JS: Aluminium-related osteomalacia: Response to reverse osmosis water treatment. *Kidney Int* 32:96-101, 1987.
39. García Alonso JL, Blanco González E, Cannata JB y Sanz Medel A: Aluminio, transferrina y desferrioxamina: un nuevo enfoque. *Nefrología* 9 (en este número), 1989.
40. Bertholf RL, Savory J y Wills MR: Desferrioxamine decreases protein-bound aluminium in serum. *Trace Elem Med* 3:157-160, 1986.
41. Pérez Parajón J, Blanco González E, Cannata JB y Sanz Medel A: A critical appraisal to the speciation of aluminium in serum by ultrafiltration. *Trace Elem Med* (en prensa), 1989.
42. Davies SC, Marcus RE, Hungerford JL, Miller MH, Arden GB y Huens ER: Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine. *Lancet* 2:181-184, 1983.
43. Lakhanapal V, Schocket S y Jiji R: Desferrioxamine induced toxic retinal pigmentary degeneration and presumed optic neuropathy. *Ophthalmology* 91:444-450, 1984.
44. 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. *The New Engl Med* 314:869-873, 1986.
45. Pengloan J, Dantal J, Rossazza C, Abazza M y Nivet H: Ocular Toxicity after a Single Intravenous Dose of Desferrioxamine in 2 Hemodialyzed Patients. *Nephron* 46:211-212, 1987.
46. Cases A, Sabater F, López Pedret J y Revert LI: Toxicidad auditiva aguda por desferrioxamina en un paciente hemodializado. *Nefrología* 8:84, 1988.
47. Windus D, Stokes T, Julian B y Fenves A: Fatal Rhizopus Infections in Hemodialysis Patients Receiving desferrioxamine. *Ann Int Med* 107:678-680, 1987.
48. 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.
49. Goodill J, Gar y Abuelo J: Mucormycosis. A New Risk of Desferrioxamine Therapy in dialysis with aluminum or iron overload? *New Engl J Med* 317:54, 1987.
50. Hercz G, Salusky IB, Norris KC, Fine RN y Coburn JW: Aluminium removal by peritoneal dialysis: Intravenous vs intraperitoneal desferrioxamine. *Kidney Int* 30:944-948, 1986.
51. De Broe M, D'Haese P, Verpooten G y Lamberts L: The Pharmacokinetics of Desferrioxamine in Dialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant* (abstract) 3:539, 1988.
52. Domingo J, Llobet J, Gómez M y Corbella J: Acute Aluminium intoxication: A study of The Efficacy of Several Antidotal Treatments in Mice. *Res Commun in Chemi Pathology and Pharmacol* 53:93-104, 1986.
53. Kontoghiorghes GJ, Aldouri MA, Sheppard L y Hoffbrand AV: 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, an orally active chelator for treatment of iron overload. *Lancet* 1:1294-1295, 1987.