

Transferencia de aluminio en PFD: Efecto de diferentes membranas y formas de administración de desferrioxamina

J. L. Fernández Martín, M. Alonso Suárez, W. Douthat, E. Gago * y J. B. Cannata

Unidad de Investigación Metabolismo Oseo y Mineral. * Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo, España.

Introducción

El aluminio (Al) en suero está en su mayor parte (90 %) fuertemente ligado a la transferrina¹ y, por tanto, su capacidad para atravesar las membranas de diálisis es limitada. Para conseguir incrementar su eliminación se utilizan quelantes como la desferrioxamina (DFO)², la cual moviliza el Al de los tejidos formando un complejo DFO-Al de alrededor de 600 daltons de peso molecular, fácilmente dializable (Al ultrafiltrable). Con la utilización de esta droga, el porcentaje de aluminio ultrafiltrable en suero pasa de un 10 a un 80 %³.

Convencionalmente la DFO se infunde 44 horas antes de la diálisis (al final de la última diálisis); de esta forma se elevan considerablemente los niveles de Al en suero, produciéndose un importante gradiente suero-dializado, permitiendo, tras un período de tiempo más o menos prolongado, revertir las manifestaciones clínicas de la intoxicación aluminica⁴.

La investigación de nuevas pautas de administración de DFO pueden permitir reducir la dosis y lograr el máximo beneficio con mínimos efectos secundarios.

Objetivo

El objetivo del presente estudio fue evaluar *in vitro* el comportamiento de la transferencia del complejo DFO-Al a través de distintas membranas utilizadas en paired filtration dialysis (PFD) (hemophan y polisulfona) e *in vivo* la cantidad de Al eliminado en PFD mediante la utilización de 15 mg/kg de DFO administrados: a) 44 horas antes de la diálisis según técnica convencional, y b) media hora antes.

Material y métodos

Para el estudio *in vitro* se reemplazó al paciente por un recipiente con una solución con 200 µg/l de Al y 100 mg/l de DFO en un buffer Tris-HCl de pH = 7,4. Esta solución muestra las características adecuadas para la formación del complejo DFO-Al y todo el Al se encuentra en esta forma. Se estudió el paso del complejo DFO-Al a través de los dos tipos de membrana en el primer sector de PFD (ultrafiltración pura), así como la eliminación de dicho complejo con diferentes membranas y distinta programación de pérdida de peso en el segundo sector de PFD (diálisis). Para realizar las experiencias se utilizó una máquina de diálisis Bellco[®] Ultramatic B y monitor de PFD WS[®] (Sorin Biomédica).

En el estudio *in vivo* se estudiaron un total de cuatro pacientes en programa de PFD. Todos los pacientes fueron estudiados durante dos semanas consecutivas y bajo tres condiciones: a) *sin DFO*; b) *con DFO administrada 44 horas antes de la diálisis (técnica convencional)*, y c) *con DFO administrada media hora antes de la diálisis*.

La dosis de DFO utilizada fue siempre de 15 mg/kg de peso.

En todos los pacientes se cuantificó Al en el suero (de la línea arterial y al comienzo de la diálisis), líquido de diálisis, dializado, ultrafiltrado y en la solución de sustitución mediante espectrometría de absorción atómica con horno de grafito⁵. Para la recogida de las muestras se siguieron las normas establecidas para evitar la contaminación⁶.

Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA) con posterior aplicación del procedimiento Tukey HSD de comparaciones múltiples.

Resultados

Estudio *in vitro*

Se observó que no existe retención del complejo DFO-Al con las diferentes membranas y que es capaz de atravesarlas sin ningún problema, ya que en la zona de ultrafiltración

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

pura la concentración de Al fue prácticamente la misma en el ultrafiltrado que en la «solución paciente» tanto con membranas de polisulfona (98,1 %) como hemophan (95,3 %). En la zona de diálisis convencional, la eliminación fue mayor con las membranas de mayor superficie y permeabilidad, pero el aumento de la eliminación al aumentar la pérdida de peso (presión negativa en el dializador), no fue importante (fig. 1).

Estudio in vivo

La cantidad absoluta de aluminio eliminada cuando la DFO se administró 44 horas antes de la diálisis fue significativamente mayor que en los otros dos casos ($p < 0,008$), pero con un Al sérico de más del doble ($p < 0,003$). Si tenemos en cuenta la eficacia de las dos pautas de administración entendida como el cociente de Al eliminado ($\mu\text{g/l}$) respecto del Al sérico, la DFO administrada media hora antes de la diálisis mostraría una eficacia similar a la forma habitual de administración (sin elevaciones del Al sérico) y ambas superior a la no utilización de DFO ($p < 0,05$) (tabla I). El porcentaje de Al que atraviesa la membrana de ultrafiltración (primer sector de PFD) con respecto al suero del paciente (tanto por ciento de Al ultrafiltrable) fue inferior a los descritos en la bibliografía en presencia de DFO ($32,5 \% \pm 22,5$ con DFO administrada 44 horas antes de la diálisis, $43,7 \% \pm 7,4$ con DFO administrada media hora antes y $19,1 \% \pm 15,14$ sin DFO).

Conclusiones

Estos resultados sugieren que cuando la DFO es administrada inmediatamente antes de la diálisis, el porcentaje de Al ultrafiltrable aumenta y el Al es eliminado principalmente a través de ultrafiltración sin necesidad de aumentar el Al sérico total.

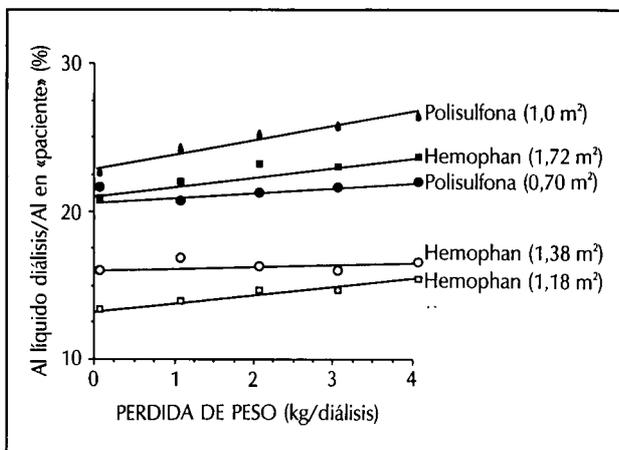


Fig. 1.—Comportamiento de las diferentes membranas de diálisis ante la programación de la pérdida de peso en la máquina de diálisis.

Tabla I. Al sérico y Al eliminado en las tres condiciones estudiadas en Paired Filtration Dialysis

	Al sérico ($\mu\text{g/l}$)	Al eliminado (μg)	Al eliminado/Al sérico
Sin DFO	48,4 \pm 12,2	112,3 \pm 75,3	2,19 \pm 1,05
DFO (44 h antes)....	108,6 \pm 27,0 ^a	474,1 \pm 124,0 ^b	4,41 \pm 1,02 ^c
DFO (media h antes)	43,2 \pm 6,1	207,8 \pm 67,5	4,75 \pm 1,14 ^c

^a $p < 0,003$.
^b $p < 0,008$.
^c $p < 0,05$.

Por el contrario, si la DFO es infundida 44 horas antes de la diálisis, la eliminación de Al se logra en base a un incremento significativo y potencialmente peligroso en el Al sérico total. En todo caso, la eliminación es muy pequeña con respecto a la esperada si el porcentaje de Al ultrafiltrable fuera del 70-80 %. Dado que nuestro estudio *in vitro* nos demostró que el complejo Al-DFO atraviesa las membranas de diálisis sin ninguna dificultad, el aluminio que encontramos en el ultrafiltrado fue todo el que se encontraba en el suero en forma de complejo DFO-Al, lo que nos hace sospechar que *in vivo* el porcentaje de Al ultrafiltrable no es tan alto como se describe en la bibliografía sobre experiencias *in vitro*.

Si nuestros resultados preliminares se confirman, debería modificarse la pauta de administración de la DFO y, en combinación con nuevas técnicas de diálisis, hacer un uso más eficaz de la misma.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por FIS 91/0329 y FICYT 1991-1992.

A Sorín Biomédica por facilitarnos su material para los estudios *in vitro*.

Bibliografía

1. Trapp GA: «Plasma aluminium is bound to transferrin». *Life Sciences* 33:311-316, 1983.
2. Day JP: *Chemical aspects of aluminium chelation by desferrioxamine. Aluminium and other trace elements in renal disease*. Edited by Andrew Taylor. Balliere Tindall, pp. 184-192, 1986.
3. Leung FY, Hodsman AB, Muirhead N, Henderson AR: «Ultrafiltration studies in vitro of serum aluminium in dialysis patients after deferoxamine chelation therapy». *Clin Chem* 31/1:20-23, 1985.
4. Milliner DS, Hercz G, Miller JH, Shinaberger JH, Nissenson AR, Coburn JW: «Clearance of aluminium by hemodialysis: Effects of desferrioxamine». *Kidney Int* 29 (Suppl 18):S100-103, 1986.
5. Sanz Medel A, Rodríguez Roza R, González Alonso R, Noval Vallina A, Cannata JB: «Atomic spectrometric methods (atomic absorption and inductively coupled plasma atomic emission) for the determination of aluminium at the parts per billion level in the biological fluids». *Journal Analytical Atomic of Spectrometry* 2:177-184, 1987.
6. Cannata JB, Reguera Álvarez MR, Fernández Soto J, Cuesta MV, Noval Vallina A, Sanz Medel A: «Consideraciones metodológicas sobre recogida y almacenamiento de muestras para determinación de aluminio». *Nefrología* 3 (Suppl. 1):35-39, 1986.