

Comportamiento biológico y cinético de la sobrecarga de aluminio en la insuficiencia renal crónica durante el tratamiento con desferroxiamina

J. A. Sánchez Tomero, J. Lanao y J. M. Taberero

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

RESUMEN

Se estudian 14 pacientes con IRC en HD (media en HD, 61 ± 27 meses). Se determinan los niveles basales de Al en suero y en hueso, obtenido mediante biopsia ósea, que es tratada con NOH_3 . La determinación de Al se hace por AAS con horno de grafito. Se determinan los niveles de Ca, P, FA y PTH. Estos parámetros son reevaluados después de seis, doce, dieciocho y veinticuatro semanas de tratamiento con DFX a la dosis de 4 g/semana infundidos en la línea venosa durante HD. La DFX moviliza el Al óseo ($186,5 \pm 147,9 \mu\text{g/g}$. de tejido pre-DFX y $55,17 \pm 35 \mu\text{g/g}$. post-DFX) ($p < 0,02$). Se demuestran asimismo modificaciones en el metabolismo fosfocálcico y en los niveles de PTH. Se determina la eliminación de Al por hemofiltración en seis pacientes tratados con DFX y otros seis sin DFX. El Al extraído en cuatro horas de HF era $27,93 \pm 12,68 \mu\text{g}$. en el grupo no tratado y de $679 \pm 313,89 \mu\text{g}$ en el tratado ($p < 0,01$). El aclaramiento de Al por HF era: $57,46 \pm 59,4 \text{ ml/min}$. versus $196,69 \pm 50,12 \text{ ml/min}$. ($p < 0,005$). Se demuestra que la DFX moviliza el Al óseo, el cual puede ser eliminado en grandes cantidades por HF.

Palabras clave: **IRC. Aluminio. Desferrioxamina. Hemofiltración.**

BIOLOGICAL AND KINETIC BEHAVIOR OF ALUMINIUM OVERLOAD IN CHRONIC RENAL FAILURE DURING DESFERRIOXAMINE ADMINISTRATION

SUMMARY

Fourteen patients with CRF on HD for periods of 2-8 years were studied. An evaluation was made of basal concentrations of Al in serum and bone biopsies, treated with HNO_3 . The determination of Al was carried out by AAS. Serum levels of Ca, P, AP and PTH were also determined. These parameters were re-evaluated after 6 and 26 weeks of treatment with DFX at a dose of 4 g/week i.v., infused into the venous line during HD. DFX is seen to mobilize bone Al ($186.5 \pm 147.9 \mu\text{g/g}$ pre-DFX v $44.17 \pm 36 \mu\text{g/g}$ post-DFX) ($p < 0.02$). It is also seen that Al interferes

Recibido: 27-VII-88.

En versión definitiva: 15-XI-88.

Aceptado: 16-XI-88.

Correspondencia: Dr. José Matías Taberero.
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico Universitario.
Paseo de San Vicente, 108-182.
37007 Salamanca.

with Ca and P metabolism and the serum levels of PTH. The elimination of Al by hemofiltration was determined in 6 patients with DFX treatment and another 6 without: Al extracted over 4 h. of HF was $27.93 \pm 12.68 \mu\text{g}$ in the untreated group v $679.25 \pm 313.83 \mu\text{g}$ in the treated group ($p < 0.01$). HF Al clearance: Untreated group $57.46 \pm 59.4 \text{ ml/min.}$ v $196.69 \pm 50.12 \text{ ml/min.}$ in the DFX treated group ($p < 0.005$). DFX is seen to mobilize bone Al, which may be removed in large amounts by HF.

Key words: *Chronic renal failure. Aluminium. Desferrioxamine. Hemofiltration.*

Introducción

Los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) están expuestos a una sobrecarga de aluminio (Al) procedente del Al contenido en el agua utilizada para la diálisis^{1, 2} y del Al ingerido con el $\text{Al}(\text{OH})_3$ usado como quelante del fósforo³⁻⁷. La intoxicación por Al agrava la anemia de la IRC⁸, produce un cuadro de encefalopatía^{10, 11} y a nivel óseo se asocia con un defecto de mineralización y un cuadro histológico de osteomalacia^{1, 2}. En el presente trabajo se pretende estudiar de forma cuantitativa los niveles de Al óseo en un grupo de pacientes con IRC en hemodiálisis (HD) periódica sin signos clínicos de sobrecarga de Al. Por otro lado, se hace una valoración del efecto del tratamiento combinado con desferrioxamina (DFX) y HD sobre los depósitos de Al óseo, así como de los cambios que esta movilización puede ejercer sobre el metabolismo fosfocálcico. Al objeto de evaluar las características de la eliminación de este metal a través de la membrana de poliacrilonitrilo se realiza un estudio cinético del comportamiento del Al en hemofiltración (HF) con y sin DFX.

Material y métodos

Se estudiaron 14 pacientes con IRC en programa de hemodiálisis (media, 61 ± 27 meses) y edad comprendida entre veinte y setenta y un años (media, $44,07 \pm 17,71$ años). Ninguno de ellos presentaba signos clínicos de sobrecarga de Al, siendo dializados con líquido de diálisis con Al inferior a $10 \mu\text{g/l}$. Todos los pacientes habían sido dializados en algún momento previo con mayores niveles de aluminio. Todos recibían $\text{Al}(\text{OH})_3$ como quelante del fósforo (dosis total media acumulativa, $2.180 \pm 1.076 \text{ g.}$) y $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ en dosis de $0,12-0,25 \mu\text{g/día}$.

El tratamiento con DFX se aplicó a la dosis de 4 g. diluidos en 250 c.c. de suero salino infundidos en las dos últimas horas de HD, una vez a la semana hasta un total de veinticuatro semanas. Se tomaron muestras de sangre basalmente y a las seis, doce, dieciocho y veinticuatro semanas de tratamiento con DFX. Las muestras para Al se recogieron en tubos de polietileno previamente tratados con NO_3H y lavados con

agua desionizada. El Al se determinó por EAA con horno de grafito ($\mu\text{g/l.}$) en el plazo máximo de una semana desde el momento de la extracción. El calcio (Ca) fue determinado por espectrofotometría de absorción atómica de llama, el fósforo (P) por colorimetría y las fosfatasas alcalinas (FA) mediante reacción cinética colorimétrica. La PTH se determinó mediante radioinmunoensayo al principio y al final del tratamiento, empleando el método de Inmunonuclear Corporation, denominado «N-Tact PTH RIA», que cuantifica el fragmento N-terminal. Los resultados se expresaron en pmol/l .

La biopsia ósea se obtuvo con aguja de Jamshidi en cresta ilíaca, basalmente y al finalizar el tratamiento. El cilindro óseo era pesado y digerido en 1 c.c. de NO_3H al 60 % con posterior dilución al 1/10 en agua desionizada. El Al en hueso se determinó por espectrometría de absorción atómica (EAA) con horno de grafito (resultados en $\mu\text{g/g.}$ de tejido).

Cinética del Al en hemofiltración (HF) con y sin DFX

Se incluyeron 12 pacientes con IRC en programa de HD (diferentes a los incluidos en el estudio clínico), divididos en dos grupos de igual número. El primer grupo estaba constituido por pacientes con niveles de aluminio plasmático elevados, con una media de $168 \pm 26,14 \mu\text{g/l}$. Los pacientes del segundo grupo mostraban unos niveles de Al plasmático normales ($31 \pm 22,62 \mu\text{g/l.}$) ($p < 0,001$). Al primer grupo se le administraron 4 g. de DFX diluidos en 250 c.c. de suero salino en las dos últimas horas de la HD previa (cuarenta y ocho horas antes). La HF fue realizada con un monitor Monitral y dializador de alta permeabilidad con membrana de PAN. Se recogieron los volúmenes horarios del ultrafiltrado (cuatro en total). Se mantuvo constante un flujo de sangre de 250 ml/min. y una presión transmembra de 100 mm. de Hg. Se recogieron muestras de sangre heparinizada de la línea arterial, basalmente y al final de la primera, segunda, tercera y cuarta horas. Se determinó Al en las muestras de sangre y en cada una de las procedentes de los volúmenes de ultrafiltrado horario. Los resultados se expresaron en $\mu\text{g/l}$. Se midió el hematócrito en línea arterial, basalmente

y al final de la primera, segunda, tercera y cuarta horas, al objeto de ajustar los datos de la cinética al grado de hemoconcentración producida durante el procedimiento.

El análisis estadístico de los resultados experimentales demostró que el proceso de eliminación de Al por HF se ajustaba a una cinética de primer orden, calculándose los siguientes parámetros cinéticos:

- a) Constante de hemofiltración (KH) (h⁻¹):
 - K(H) (plasma): por regresión lineal de los datos de concentración plasmática/tiempo.
 - K(H) (hemofiltrado): por regresión lineal de los datos de velocidad de hemofiltración/tiempo.

- b) Vida media de eliminación (T_{1/2H}) (h), a partir del valor de KH:

$$T_{1/2H} = 0,693/KH$$

- c) Aclaramiento de hemofiltración (CIH) (ml/min.), a partir de la concentración en hemofiltrado y plasma y de la velocidad de formación del líquido hemofiltrado

$$CIH = QB \cdot CH/CB$$

Donde QB es el flujo de sangre, CH es la concentración en el líquido hemofiltrado y CB es la concentración en plasma.

Método estadístico.

Se calculó el valor de la tendencia central y de dispersión, empleando la media aritmética y la desviación estándar. Se comprobó el grado de ajuste de la distribución de frecuencia a una distribución normal teórica para los valores de la media aritmética y desviación estándar mediante el test de Lilliefors-Kolmogorov. En los casos con un buen ajuste a la distribución normal se empleó el test de Student, empleando un nivel de significación mínimo del 5 %. Se realizó un estudio de correlación lineal bivalente entre las diferentes variables, empleando el método de ajuste de mínimos cuadrados. Los test se realizaron con un paquete estadístico estándar, con un ordenador Apple IIe.

Resultados

El tratamiento con DFX produjo importantes modificaciones en los niveles plasmáticos y óseos de aluminio, así como en los parámetros relacionados con el metabolismo fosfocálcico. Los niveles basales de todos los parámetros determinados y las modificaciones que se produjeron tras el tratamiento con DFX se reflejan en la tabla I.

El aluminio plasmático aumentó entre la determinación basal y la realizada a la sexta semana ($p < 0,0002$) y fue descendiendo paulatinamente hasta la veinticuatro semana ($p < 0,01$), aunque el valor final se encontraba todavía elevado con respecto a los niveles basales ($p < 0,05$) (fig. 1). El aluminio óseo determinado por EAA experimentó un importante descenso ($p < 0,01$) a lo largo del tratamiento (fig. 2).

El calcio sérico disminuyó de forma significativa ($p < 0,02$), mientras que el fósforo sérico se elevó ($p < 0,006$), lo mismo que las fosfatasas alcalinas ($p < 0,02$). La PTH subió de forma significativa ($p < 0,02$).

Mediante regresión lineal se comprobó que el aluminio sérico se correlacionaba antes del tratamiento de forma negativa con la PTH ($p < 0,02$) y después del tratamiento positivamente con el aluminio en hueso ($p < 0,003$) y las fosfatasas alcalinas ($p < 0,01$). El aluminio óseo no mostraba ninguna correlación pretratamiento y después del mismo se correlacionaba positivamente con el aluminio en sangre ($p < 0,003$) y PTH ($p < 0,02$). No se encontró correlación entre el tiempo de tratamiento en HD y niveles de Al en plasma y hueso antes del tratamiento con DFX. Asimismo, tampoco se observó correlación entre ingesta de Al(OH)₃ por vía oral en gramos y niveles de Al en plasma y hueso.

Resultados de la cinética de Al

La cantidad de Al extraída por sesión de HF, previa administración de DFX, presentó un valor medio de $679,24 \pm 313,82 \mu\text{g.}$, mientras que fue de $27,93 \pm 12,68 \mu\text{g.}$ en el grupo control ($p < 0,001$) (fig. 3). La constante de eliminación por HF (KH) presentó valo-

Tabla I. Variación de los parámetros analíticos estudiados como consecuencia del tratamiento con DFX

	Pre-DFX	Post-DFX	
Al $\mu\text{g/l.}$	41,15 \pm 23,57	72,72 \pm 60,29	$p < 0,05$
Al O $\mu\text{g/g. Tj}$	162,85 \pm 148,46	54,83 \pm 33,28	$p < 0,01$
Ca mg/dl.	9,70 \pm 0,63	9,35 \pm 0,64	$p < 0,02$
P mg/dl.	4,27 \pm 1,25	5,11 \pm 1,48	$p < 0,006$
FA UI	85,50 \pm 38,26	131,07 \pm 88,90	$p < 0,02$
PTH pmol/ml.	7,27 \pm 9,96	19,06 \pm 22,86	$p < 0,02$

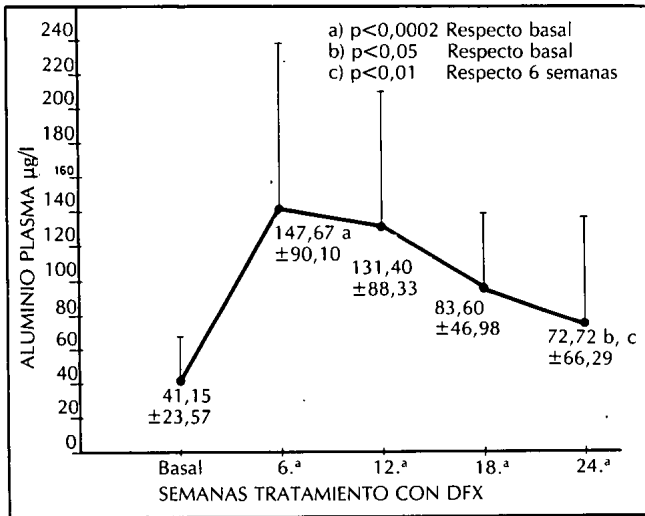


Fig. 1.—Comportamiento de los niveles medios del aluminio plasmático a lo largo del estudio.

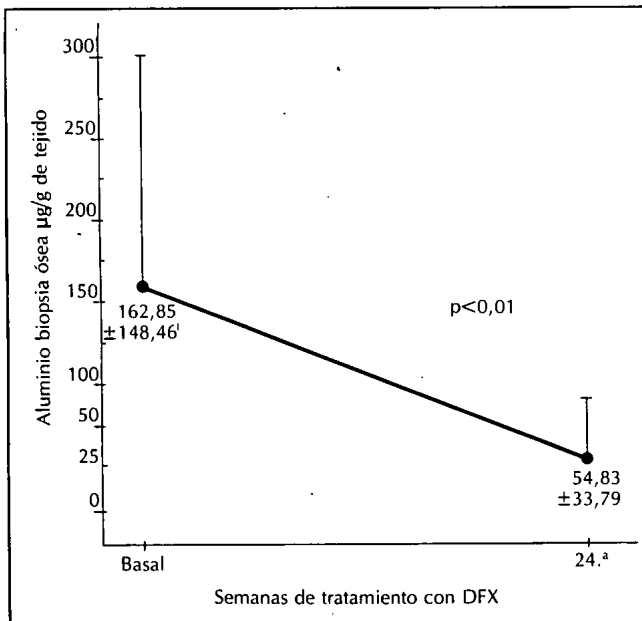


Fig. 2.—Niveles de aluminio óseo antes y después de la terapéutica con DFX.

res diferentes cuando fue calculada a partir de la cinética plasmática ($0,11 \pm 0,047$ h⁻¹) o a partir de la cinética en líquido ultrafiltrado ($0,173 \pm 0,061$ h⁻¹), no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,1$). Esta diferencia en la KH es atribuible al balance existente en plasma entre el Al procedente de los depósitos tisulares y el Al perdido en el proceso de HF, que enmascara la verdadera cinética de eliminación. La vida media de eliminación del Al, calculada a partir de los datos de la velocidad de HF, presentó un valor medio de $4,41 \pm 1,46$ horas, lo

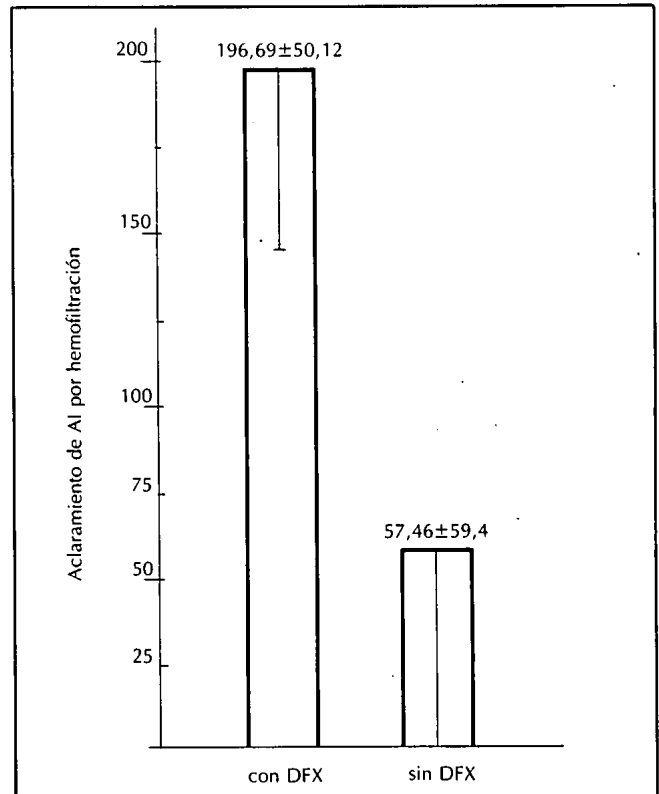


Fig. 3.—Cantidad total de aluminio extraído en una sesión de hemofiltración con membrana de PAN en pacientes con y sin DFX.

que demuestra la eficacia del proceso de HF en la extracción de Al. El aclaramiento de HF del Al fue de $196,689 \pm 50,115$ ml/min. en el grupo tratado con DFX y de $57,45 \pm 59,44$ ml/min. en el grupo control ($p < 0,005$) (fig. 4).

Efectos clínicos secundarios al tratamiento

A las dosis utilizadas y con el procedimiento de administración anteriormente descrito, únicamente hemos observado en dos de los pacientes un cuadro caracterizado por un rash cutáneo, acompañado de dolor abdominal e hipotensión, que desapareció espontáneamente y en corto espacio de tiempo al suspender la perfusión. Este cuadro no se repitió en los mismos pacientes en sucesivos tratamientos. No hemos observado alteraciones auditivas ni visuales en ninguno de los pacientes.

Discusión

Ninguno de los pacientes incluidos en la primera parte del estudio presentaba signos clínicos de intoxicación por Al y los niveles plasmáticos basales de

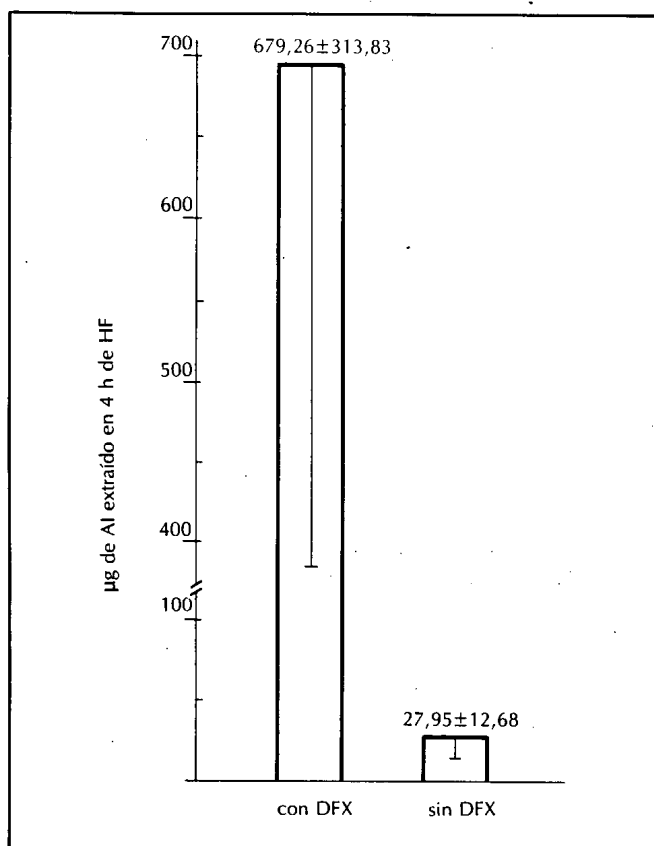


Fig. 4.—Aclaramiento de Al plasmático durante una sesión de hemofiltración con membrana de PAN en pacientes con y sin DFX.

Al eran normales ($41,15 \pm 23,57 \mu\text{g/l.}$). Sin embargo, el Al óseo estaba elevado ($162,85 \pm 148,46 \mu\text{g/g.}$ de tejido) (normal, $10-40 \mu\text{g/g.}$ de tejido)¹². No había correlación significativa entre Al plasmático y Al óseo, resultados ya expuestos por otros autores¹³, en el sentido de que los niveles plasmáticos basales de Al no predicen el grado de la sobrecarga tisular de Al en la IRC.

No había correlación entre ingesta de Al(OH)_3 y niveles de Al en plasma y en hueso; esto puede ser debido a que estos enfermos habían sido dializados previamente con un líquido de HD que contenía niveles altos de Al, lo que hace que se pierda la relación entre niveles plasmáticos y óseos de Al e ingesta de Al(OH)_3 , ya que el mayor aporte vendría a través de la HD¹⁴.

Los niveles basales de Ca, P y FA eran normales y ningún paciente tenía hipercalcemia, hallazgo descrito con frecuencia en los pacientes intoxicados por Al¹⁵. Se demostró una correlación negativa ($p < 0,02$) entre PTH y Al sérico, resultado que está en concordancia con el obtenido por otros autores¹⁶. No había correlación entre Al óseo y PTH. El Al interfiere con el funcionamiento de las glándulas paratiroides en la IRC mediante un mecanismo no cono-

cido, posiblemente a través de una alteración en la síntesis y liberación de la PTH¹⁷. Es posible que en nuestros enfermos el Al estuviera frenando la liberación de PTH, como se demuestra por la existencia de una correlación inversa y por el hecho de que presentaran niveles de PTH realmente bajos en relación con los niveles esperados en la IRC.

La DFX produjo un aumento significativo ($p < 0,0002$) del Al sérico, alcanzando el pico máximo a la sexta semana de tratamiento para luego descender hasta la veinticuatro semana, situándose en unos niveles que a su vez estaban elevados con respecto a los niveles basales. De igual forma se comprobó un descenso significativo de los niveles de Al óseo. Estos dos datos expresan que la DFX movilizaba de forma efectiva el Al del hueso y probablemente a otros niveles. Después del tratamiento existía una correlación positiva ($p < 0,003$) entre Al plasmático y Al óseo, correlación que no existía antes del tratamiento, lo que podría significar que la DFX, al movilizar el Al de los depósitos, permitiría que el Al circulante fuera un marcador más fiel del nivel de los mismos.

Mediante el estudio cinético realizado hemos podido comprobar que el Al movilizado hacia el plasma por la DFX era realmente perdido a través de la membrana de diálisis durante el proceso de HF con PAN, observándose una pérdida de $679,24 \pm 313,82 \mu\text{g.}$ de Al en los pacientes tratados y de $27,93 \pm 12,68 \mu\text{g.}$ en los no tratados. Esta diferencia en la eliminación se explica porque los controles tenían unos niveles de Al en plasma mucho menores y porque el aclaramiento por HF era sensiblemente superior en los pacientes tratados que en los no tratados ($196,689 \pm 50,115 \text{ ml/min.}$ versus $57,45 \pm 59,44 \text{ ml/min.}$). La diferencia de aclaramiento de Al mediante HF entre ambos grupos, utilizando la misma membrana, se puede explicar por la forma en que se encuentra el Al plasmático. Así, en el grupo con DFX, y por acción de ésta, parte importante del Al está en forma ultrafiltrable, lo que permite su paso a través de la membrana del hemofiltro, provocando un descenso del Al plasmático y una fuerte elevación de Al en el líquido ultrafiltrado. Por el contrario, en el grupo sin DFX el Al ultrafiltrable es bajo, su paso por la membrana no modifica en gran cuantía el Al plasmático y a su vez la tasa de Al en el ultrafiltrado es baja. Nuestros resultados, en cuanto a la capacidad de extracción de Al con DFX, son similares a los encontrados por otros autores¹⁸, si bien nuestros datos de aclaramiento son superiores, posiblemente debido a que utilizamos unas dosis mayores de DFX antes de llevar a cabo la HF.

El comportamiento del Al es diferente al del Fe, lo que se debe a que aproximadamente el 20-30 % del Al circulante se encuentra libre en plasma y la administración de DFX aumenta el porcentaje de Al ultra-

filtrable, mientras que el Fe en plasma se halla prácticamente en su totalidad ligado a la transferrina, pudiéndose encontrar Fe libre únicamente cuando se satura en su totalidad la proteína transportadora, no demostrándose aumento del aclaramiento por HF tras la administración de DFX¹⁹. Debido a que la DFX moviliza Fe y Al es preciso monitorizar la situación de los depósitos de Fe durante el tratamiento con DFX y administrar Fe si es preciso.

El tratamiento con DFX produjo importantes modificaciones en el metabolismo fosfocálcico. Subían PTH ($p < 0,02$), p sérico ($p < 0,006$) y FA ($p < 0,03$) y descendía el Ca sérico ($p < 0,02$), resultados similares a los encontrados por otros autores²⁰⁻²³. Una posible interpretación para estos hallazgos sería que las glándulas paratiroides funcionarían mejor al perder el Al depositado en las mismas, lo que conduciría a una mayor secreción de PTH ante el estímulo hipocalcémico. Después del tratamiento se pierde la correlación entre Al plasmático y PTH, posiblemente porque el Al en plasma después del tratamiento es un reflejo del aluminio movilizado procedente de diferentes órganos y no sólo de las paratiroides, y no sabemos en qué cantidad se produce la movilización en los diferentes órganos y la afinidad de cada uno de ellos por el aluminio. Por otro lado, la movilización de Al del frente de mineralización, como ya ha sido demostrado^{20, 22}, motivaría una mayor actividad metabólica del hueso, con mayor sensibilidad a la acción de la PTH y de la vitamina D, lo que explicaría los cambios producidos en los otros parámetros.

Bibliografía

1. Ward MK, Feest TC, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DNS, Herrington J y Goode GI: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet* I:841-844, 1978.
2. Parkinson IS, Feest TC, Ward MK, Fawcett RWP y Kerr DNS: Fracturins dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. An epidemiological survey. *Lancet* I:406-409, 1979.
3. Berlyne GM, Ben Ari J, Knopf E, Yagil R, Weinberger G y Danovitch GM: Aluminium toxicity in rats. *Lancet* I:564-565, 1972.
4. Boukari M, Tottembourg J, Jaudon MC, Clavel JP, Legrain M y Galli A: Influence de la prise prolongée des gels d'alumine sur les taux sériques d'aluminium chez les patients atteints of insuffisance rénale chronique. *Nouv Presse Méd* 7:85-88, 1978.
5. Maselot JP, Adhemar PP, Jaudon MC, Keinknecht D y Galli A: Reversible dialysis encephalopathy: role for aluminium-containing gels. *Lancet* II:1386-1387, 1978.
6. Fleming LW, Stewart WK, Fell GS y Halls DJ: The effect of oral aluminium therapy on plasma aluminium levels in patients with chronic renal failure in an area with low water aluminium. *Clin Nephrol* 17:222-227, 1982.
7. Andreoli SP, Bergstein JM y Sherrated DJ: Aluminium intoxication from aluminium containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N Eng J Med* 310:1079-1084, 1984.
8. O'Hare JA y Murnaghan DJ: Reversal of aluminium-induced hemodialysis anemia by a low-aluminium dialysate. *N Engl J Med* 306:654-656, 1982.
9. Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, Contiguglia SR, Rudolph H, Lewin E y Holmes JH: Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 18:257-261, 1972.
10. Alfrey AC, Le Gendre GR y Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *N Engl J Med* 294:184-188, 1976.
11. Flendrig JA, Kruis H y Das HA: Aluminium and dialysis dementia. *Lancet* I:1235, 1976.
12. De Broe ME, Van de Vyver FL, Bakaert AB, D'Haese P, Paulus GJ, Visser WJ, Van Grieken R, De Wolff FA y Verbueken AH: Correlation of serum aluminium values with tissue aluminium concentration. *Contr Nephrol* 38:37-46, 1984.
13. Berland Y, Charhon A, Olmer M y Meunier PJ: Predictive value of desferrioxamine infusion test for bone aluminium deposits in hemodialyzed patients. *Nephron* 40:433-435, 1985.
14. Ihle BU, Becker GJ y Kincaid-Smith PS: Clinical and biochemical features of aluminium-related bone disease. *Kidney Int* 29 (Suppl 18):S80-S86, 1986.
15. Hodsman AB, Sherrard DJ, Wong EG, Brickman AS, Lee DB, Alfrey AC, Singer FR, Norman AW y Coburn JW: Vitamin-D-resistant osteomalacia in hemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 94:629-637, 1981.
16. O'Hare JA y Murnaghan DJ: Evidence of increased parathyroid activity on discontinuation of high-aluminium dialysate in patients undergoing hemodialysis. *Am J Med* 77:229-232, 1984.
17. Morrissey J y Slatopolsky E: Effect of aluminium on parathyroid hormone secretion. *Kidney Int* 29 (Suppl 18):S41-S44, 1986.
18. Simon P, Allain P, Cam G y Mauras U: Prophylaxie et traitement de l'intoxication aluminique chez l'insuffisant rénal chronique. En *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, págs. 383-414. Ed. Flammarion. París, 1984.
19. Sánchez Tomero JA, García MA, Rico J, Alegre A, Martín J, Gómez JR y Tabernero JM: Depósitos óseos de hierro y aluminio en la insuficiencia renal crónica: Tratamiento con desferrioxamina. *Nefrología* 6 (Supl 1):115-118, 1986.
20. Brown DJ, Dawborn JK, Ham KMN y Xipell JM: Treatment of dialysis osteomalacia with desferrioxamine. *Lancet* II:343-345, 1982.
21. Ackrill P, Day JP, Garstang FM, Hodge KC, Metcalfe PJ, Benzo Z, Hill K, Ralston AJ, Ball J y Denton J: Treatment of fracturing renal osteodystrophy by desferrioxamine. *Proc EDTA* 19:203-207, 1982.
22. Ihle BU, Buchanan MRC, Stevens B, Becker GJ y Kincaid-Smith P: The efficacy of various treatment modalities on aluminium associated bone disease. *Proc EDTA* 19:195-201, 1982.
23. Ott SM, Andress DL, Nebeker HG, Milliner DS, Maloney N, Coburn JW y Sherrard DJ: Changes in bone histology after treatment with desferrioxamine. *Kidney Int* 29 (Suppl 18): S108-S113, 1986.