

CASOS CLINICOS

Toxicidad ocular irreversible tras administración de una dosis aislada de desferroxiamina en hemodiálisis

C. Fernández Rivera, M. Pérez Fontán, M. Cabanas*, J. Moncalián, F. Arrojo y F. Valdés

Servicios de Nefrología y * Oftalmología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

RESUMEN

La desferroxiamina es una droga comúnmente utilizada en pacientes en diálisis, con fines diagnósticos o terapéuticos, para el manejo de la sobrecarga de hierro y de la intoxicación aluminica. Aunque se le atribuye una escasa toxicidad, puede presentar efectos secundarios, que se consideran generalmente reversibles. Presentamos un caso de toxicidad ocular grave e irreversible tras administración de una dosis aislada de desferroxiamina a un paciente en hemodiálisis con fines diagnósticos a los pocos meses de una primera dosis de la droga. Discutimos las posibles implicaciones de este grave efecto secundario.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Desferroxiamina. Toxicidad ocular.**

IRREVERSIBLE OCULAR TOXICITY AFTER A SINGLE DOSE OF DEFERIOXAMINE DURING HEMODIALYSIS

SUMMARY

Deferioxamine is frequently administered to patients on dialysis, for diagnostic or therapeutic purposes, during the management of iron and aluminum overload. Although it has been considered to be relatively nontoxic, some secondary effects, usually reversible, have been reported. We present a case of severe and irreversible ocular toxicity after the administration of a single dose of deferioxamine to a patient on hemodialysis, a few months after the administration of a first dose of the drug. We discuss the possible implications of this grave side effect.

Key words: **Hemodialysis. Deferioxamine. Ocular toxicity.**

Correspondencia: Dr. M. Pérez Fontán.
Servicio de Nefrología.
Hospital Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84.
15006 La Coruña.

Introducción

La relación entre la osteomalacia resistente a la vitamina D en diálisis y la excesiva acumulación de aluminio en el organismo parece actualmente bien establecida¹. La desferroxiamina (DFO), un agente quelante con gran afinidad por hierro y aluminio y, en menor medida, cobre, cinc y otros metales², resulta de gran utilidad para el diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica en diálisis^{3,4}.

Aunque se considera a la DFO como una droga segura y de fácil manejo, algunos efectos secundarios (hipotensión arterial, reacciones alérgicas, flebitis, náuseas y vómitos) han sido referidos con cierta frecuencia². Además, se han descrito alteraciones auditivas y oculares secundarias a DFO, consistiendo estas últimas en cataratas y, particularmente, neuritis óptica y maculopatías agudas, generalmente reversibles y a menudo atribuidas a administración de dosis excesivas de la droga².

Presentamos un caso de toxicidad ocular severa e irreversible tras administración de una dosis aislada de DFO a un paciente en hemodiálisis.

Presentación del caso

Varón de sesenta y dos años, portador de insuficiencia renal de origen incierto, en programa de hemodiálisis desde 1976. Portador de bronconeumopatía crónica e intervenido de síndrome de túnel carpiano izquierdo y colecistectomizado en 1987. Su historial clínico no recogía otros datos de interés, destacando la ausencia de alteraciones oculares conocidas, salvo por presbicia, que le obligaba al uso de lentes correctoras para leer.

Tras pasar por varios centros de diálisis, en algún caso con tratamientos de aguas insuficientes para criterios actuales, fue remitido a nuestro centro en 1987. Ya entonces presentaba clínica de astenia, debilidad muscular de predominio proximal y dolores óseos generalizados. Su hemoglobina era de 9,5 g/dl, con un volumen corpuscular medio de 91; la ferritina era de 303 ng/ml; el calcio, de 10,4 mg/dl; el fósforo, de 4,0 mg/dl; la fosfatasa alcalina, de 95 U/l, y la paratormona (carboxiterminal), de 9,2 ng/ml (VN 0-1,2), siendo el resto de la analítica irrelevante. Un test de provocación con DFO (40 mg/kg de peso en 500 cc de suero fisiológico durante las dos últimas horas de hemodiálisis) reveló una aluminemia basal de 92 mcg/l, con un gradiente tras DFO de 220 mcg/l. Una serie ósea mostraba osteopenia difusa y abundantes quistes subcondrales en carpo y hombros. En diciembre de 1987, los niveles plasmáticos de $1,25 \text{ OHD}_3$ eran de 10 pg/ml (VN 18-78), y los de 25 OHD_3 de 124 pg/ml (VN 12-96). El paciente fue transferido a diálisis con membrana de AN69 y se inició tratamiento con calcitriol oral, que hubo de suspenderse en pocas semanas por desarrollo de hipercalcemia severa. Bajo sospecha de intoxicación aluminica se realizó un segundo test de provoca-

ción con DFO, de las mismas características que el anterior, en abril de 1988; en esta ocasión la aluminemia basal fue de 175 mcg/l, con un gradiente de 610 mcg/l tras DFO. En este momento la ferritina era de 128 ng/ml y no se observaba evidencia bioquímica de hepatopatía.

A las veinticuatro horas de infusión de DFO el paciente notó pérdida repentina y severa de agudeza visual, afectando, sobre todo, a visión central, con distorsión cromática, sin otra clínica neurológica asociada. La exploración general, y la neurológica en particular, no aportaban datos de interés. La exploración oftalmológica mostraba pérdida muy severa de agudeza visual, que le permitía contar dedos a un metro con ojo derecho (OD) y apenas a medio metro con ojo izquierdo (OI). El fondo de ojo mostraba maculopatía bilateral, con pérdida de reflejo foveal, hipopigmentación macular e infiltrados puntiformes perimaculares. Las papilas aparecían normales. Un test de Amsler evidenciaba un claro escotoma central bilateral, y un test de Farnsworth mostraba tritanomalia bilateral. Una semana después del episodio inicial la agudeza visual era de 2/10 en OD y 4/10 en OI; unos potenciales visuales evocados mostraban aumento del tiempo de latencia en la conducción nerviosa retinocortical (PT00 de 124 en OD y 120 en OI, VN hasta 112 m). Una campimetría mostraba un escotoma central y paracentral nasal en OD y un gran escotoma central con extensión nasal en OI. En el fondo de ojo no se observaban variaciones. El cuadro fue interpretado como lesión mixta, con maculopatía aguda y neuritis óptica.

En los meses siguientes, y sin recibir ningún tratamiento específico para su problema ocular (no se administró ninguna nueva dosis de DFO), se observó una lenta pero progresiva mejoría en OI, pero no así en OD. Catorce meses después del episodio inicial la agudeza visual era de 3/10 en OD y 9/10 en OI; el fondo de ojo reveló alteraciones pigmentarias maculares. Una angiofluoresceingrafía (figs. 1 y 29) mostró fluorescencia transmitida a nivel macular y periférico por degeneración del epitelio pigmentario; no se apreciaban neovascularización subretiniana ni drusas que sugirieran degeneración macular senil. Un nuevo estudio de potenciales evocados mostraba persistencia de déficit de conducción bilateral de vías ópticas, más acusado en OD (PT00 OI 117, OD 148 m).

Discusión

La DFO es un siderocromo producido por el hongo *Streptomyces pilosus*, empleado clínicamente en forma de mesilato, un polvo blanquecino altamente soluble en agua y alcohol². Desde que se inició su uso en la clínica⁵, en 1960, han sido referidos múltiples efectos secundarios², atribuidos a vasodilatación (hipotensión), hipersensibilidad (anafilaxia, urticaria, enrojecimiento local), toxicidad local (tromboflebitis, en relación con velocidad de infusión y vía de administración) o de carácter inespecífico (náuseas y vómitos). Particularmente preocupan-

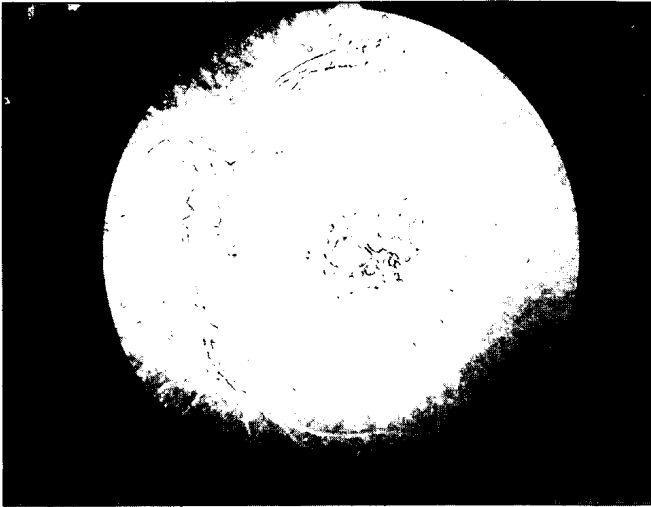


Fig. 1.—Angiofluoresceingrafía tras catorce meses de evolución. Ojo izquierdo. Efecto ventana, con hiperfluorescencia central transmitida de coroides, sin exudación en tiempos tardíos.

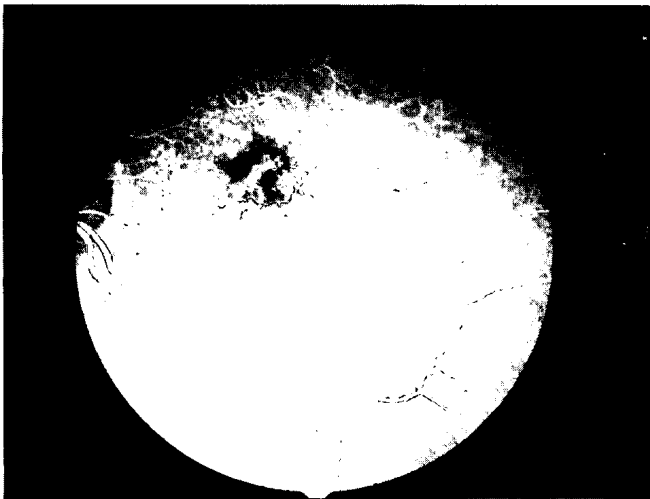


Fig. 2.—Angiofluoresceingrafía tras catorce meses de evolución. Ojo derecho. Presencia de áreas de hiperfluorescencia a nivel macular y periférico por atrofia de epitelio pigmentario.

te parece su capacidad para favorecer el desarrollo de ciertas infecciones, sobre todo por mucorales⁶.

Las primeras manifestaciones oculares de toxicidad por DFO fueron referidas en pacientes con sobrecarga corporal de hierro, y consistían en cataratas, siendo el efecto aparentemente dosisdependiente²; el papel de la DFO en esta complicación ha sido posteriormente cuestionado. Lakhanpal y cols.⁵ y Davies y cols.⁷ describieron posteriormente otro tipo de toxicidad ocular por DFO: pérdida de agudeza visual (afectando, sobre todo, a visión central, aunque también a periférica⁷), ceguera nocturna y alteraciones del eje azul-amarillo de la visión cromática (tritanomalia). La exploración funduscópica era compatible con degeneración macular aguda y, en algu-

nos casos, con degeneración en retina periférica, mostrando alteraciones del epitelio pigmentario parecidas a las inducidas por cloroquina. Además, los potenciales evocados visuales mostraban enlentecimiento en la conducción, sugiriendo neuritis óptica⁵. La angiofluoresceingrafía en fase aguda revelaba hiperfluorescencia parcheada en polo posterior con transmisión coroidea (efecto ventana)^{5,7}. Si bien Davies y cols.⁷ consideraban el cuadro reversible y dosisdependiente, Lakhanpal y cols.⁵ planteaban reservas sobre la dosisdependencia del cuadro y comprobaban la persistencia de secuelas del episodio inicial en un tercio de sus casos. Por último, cabe destacar la dificultad para definir el papel relativo de la neuritis óptica y de la degeneración macular en la génesis de las alteraciones de la visión, máxime cuando ambas lesiones pueden coexistir⁵.

Olivieri⁸ y Cases y cols.⁹ han descrito alteraciones visuales y auditivas en aparente relación con DFO. Las alteraciones visuales eran similares a las ya descritas, consistiendo las auditivas en sordera neurosensorial, con mayor afectación de frecuencias altas. Ambos grupos consideraron al cuadro total⁸ o parcialmente⁹ dosisdependiente y parcialmente reversible⁸, ya que persistían alteraciones funduscópicas a pesar de la mejoría clínica. Cases y cols.⁹ proponían el reinicio de la droga a dosis más bajas una vez superado el episodio agudo.

Blake y cols.¹⁰ han referido un peculiar síndrome oculocerebral en pacientes con artritis reumatoide tratados con DFO. El cuadro ocular era similar al ya referido, consistiendo el cerebral en trastornos piramidales y alteraciones electroencefalográficas compatibles con encefalopatía metabólica. Sin embargo, los pacientes de Blake habían sido tratados, asimismo, con proclorperazina, por lo que el papel relativo de este fármaco y de la DFO en la génesis del cuadro (no descartándose un efecto sinérgico) no parece claro.

Aunque algunos autores^{7,8} han insistido en la dosisdependencia de la toxicidad ocular de la DFO, se han descrito casos de toxicidad tras dosis aisladas de la droga^{9,11-13}. También la reversibilidad de las lesiones, ya cuestionada por Lakhanpal y cols.⁵, ha sido fuertemente contestada¹²⁻¹⁴. En nuestro caso, que guarda gran paralelismo con el descrito por Bene y cols.¹², la realización de un segundo test de provocación con DFO al poco tiempo de un primer test fue seguida de ceguera aguda, con rasgos de maculopatía aguda y neuritis óptica, con recuperación parcial de las lesiones en OI y casi nula en OD al cabo de catorce meses.

Tanto el mecanismo de la toxicidad ocular de la DFO como los posibles factores de riesgo para su aparición son desconocidos. Se han sugerido toxicidad directa dosisdependiente, mecanismos inmunitarios y alteraciones a nivel local en iones di y trivalentes^{7,9,14,15}. Particular interés tiene la observación de Olivieri y cols.⁸ sobre un eventual mayor riesgo de toxicidad en pacientes con depósitos bajos de hierro, lo que justificaría la aparente susceptibilidad demostrada por los pacientes en diálisis a

los efectos tóxicos oculares de la DFO cuando se los compara con pacientes tratados con DFO por anemias refractarias en los que la sobrecarga masiva de hierro es universal. Nuestro paciente presentaba depósitos normales de hierro (medidos a través de ferritina sérica) en el momento del segundo test de DFO, que fue muy sugestivo de intoxicación aluminica. Cabe destacar que la toxicidad ocular de la DFO se ha manifestado tanto en pacientes con (nuestro caso) como sin intoxicación aluminica¹².

Dado el uso cada vez más profuso de la DFO en unidades de diálisis, tanto con fines diagnósticos (intoxicación aluminica) como terapéuticos (sobrecarga de hierro o aluminio)^{3,4}, resulta esencial adquirir conciencia de los potenciales riesgos de esta droga, planteándose incluso reconsiderar las actuales pautas de administración (reducción de dosis)¹⁶ o incluso restricciones a su utilización en beneficio de otros métodos diagnósticos (biopsia ósea) y terapéuticos (quelantes del fósforo sin aluminio, optimización de baños de diálisis)¹⁶. La potencial irreversibilidad de la toxicidad ocular por DFO subraya la conveniencia de este replanteamiento.

Bibliografía

1. Coburn JW y Slatopolsky E: Vitamin D, parathyroid hormone and renal osteodystrophy. En Brenner BM y Rector FC (eds.). *The Kidney*. WB Saunders. Philadelphia, 1675-1730, 1986.
2. Heavy metal antagonists: Desferrioxamine mesylate. *Drugs*, 1692-1693, 1988.
3. Nebeker HG, Andress DL, Milliner DS, Ott SM, Alfrey AC, Slatopolsky E, Sherrard DJ y Coburn JW: Indirect methods for the diagnosis of aluminum bone disease: plasma aluminum, the desferrioxamine infusion test and serum iPTH. *Kidney Int*, 29 (suppl. 18):96-99, 1986.
4. Llach F y Coburn JW: Renal osteodystrophy and maintenance dialysis. En Maher J (ed.). *Replacement of renal function by dialysis*. Kluwer Ac. Publ., Dordrecht, 911-952, 1989.
5. Lakhnani V, Schocket SS y Jiji R: Desferrioxamine (desferal)-induced toxic retinal pigmentary degeneration and presumed optic neuropathy. *Ophthalmology*, 91:443-451, 1984.
6. Boelaert JR, Van Roost GF, Vergauwe PL, Verbanck JJ, De Vroey Ch y Segaeert MF: The role of desferrioxamine in dialysis-associated mucormycosis: report of three cases and review of the literature. *Clin Nephrol*, 29:261-266, 1988.
7. Davies SC, Hungerford LL, Arden GB, Marcus RE, Miller MH y Huehns ER: Ocular toxicity of high dose intravenous desferrioxamine. *Lancet*, ii:181-184, 1983.
8. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricci G, Skarf B, Taylor M y Friedman MH: Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous desferrioxamine infusions. *New Engl J Med*, 314:869-873, 1986.
9. Cases A, Kelly J, Sabater J, Campistol JM, Torras A, Montoliu J, López I y Revert Ll: Acute visual and auditory neurotoxicity in patients in end-stage renal disease receiving desferrioxamine. *Clin Nephrol*, 29:176-178, 1988.
10. Blake DR, Winyard P, Lunec J, Williams A, Good PA, Crewes SJ, Gutteridge JMC, Rowley D, Halliwell B, Cornish A y Hider RC: Cerebral and ocular toxicity induced by desferrioxamine. *Quart J Med*, 56:345-355, 1985.
11. 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.
12. Bene C, Manzler A, Bene D y Kranias G: Irreversible ocular toxicity from single challenge dose of desferrioxamine. *Clin Nephrol*, 31:45-48, 1989.
13. Simon P, Ang KS, Meyrier A, Allain P y Mauras Y: Desferrioxamine, ocular toxicity and trace metals. *Lancet*, ii:512, 1983.
14. Rubinstein M, Dupont P, Doppée JP, Dehon C, Ducobu J y Hainaut J: Ocular toxicity of desferrioxamine. *Lancet*, i:817-818, 1985.
15. Pall H, Blake DR, Good PA, Winyard P y Williams AC: Copper chelation and the neuro-ophthalmic toxicity of desferrioxamine. *Lancet*, ii:1279, 1986.
16. Cannata J, Olaizola I, Menéndez P, Alonso M y Díaz J: Reducir la intoxicación aluminica: un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología*, 10 (supl. 3), 1990. (En prensa.)