

# Respuesta a la eritropoyetina en pacientes con o sin sobrecarga de aluminio

F. Caravaca, M. Arrobas, J. Cubero, J. Espárrago, J. Pizarro, N. Alonso, M. C. García y E. Sánchez-Casado  
Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

## RESUMEN

La intoxicación por aluminio se ha citado como causa de resistencia al tratamiento con eritropoyetina (EPO) en pacientes urémicos. Con el objetivo de investigar este tema se realizó un estudio prospectivo en el que se comparó la respuesta a la EPO en 15 pacientes con sobrecarga de Al (grupo Al<sup>+</sup>) y 15 controles con concentraciones de Al en rangos aceptables (grupo Al<sup>-</sup>). Todos los pacientes cumplían los criterios para ser tratados con EPO, y la concentración de Al tras el test de infusión de la desferrioxamina (DFO) fue: Al<sup>+</sup> 403 ± 90 µg/l; Al<sup>-</sup> 66 ± 18 µg/l. El estudio fue dividido en dos períodos. Durante el primero, los parámetros hematológicos fueron comparados tras dos meses de tratamiento con EPO a la dosis de 50 U/kg/3 veces por semana. En el segundo se comparó la dosis para alcanzar una hemoglobina objetivo de 100 ± 5 g/l en el sexto mes de tratamiento.

Tras dos meses de tratamiento, los pacientes en el grupo Al<sup>+</sup> mostraron un incremento del Hct menor que en el grupo Al<sup>-</sup> ( $\Delta$  Hct 3,1 ± 1,8 frente 4,6 ± 2,1 %, p = 0,02). Correlacionando los valores de Al tras el test de la DFO con el incremento del Hct, únicamente se observó una débil correlación negativa en el primer mes de tratamiento, aunque por regresión múltiple los mejores determinantes negativos sobre la respuesta inicial a la EPO fueron el tiempo en diálisis y la ferritina sérica. Tras seis meses en tratamiento, todos los pacientes lograron alcanzar la Hb objetivo y la dosis media que necesitó el grupo Al<sup>+</sup> fue de 66 ± 44 U/kg/3 veces por semana, mientras que la del grupo Al<sup>-</sup> fue de 59 ± 32 U/kg/3 veces por semana (NS). No hubo correlación entre las concentraciones de Al y las dosis de mantenimiento.

En conclusión, los pacientes con sobrecarga de Al presentaron una respuesta inicial débil a la EPO, pero la dosis para mantener una Hb objetivo no se diferenció estadísticamente con la del grupo control. La debilidad de la respuesta inicial se correlacionó mejor con las covariables asociadas con la sobrecarga de Al que con los valores de éste.

Palabras clave: **Anemia. Aluminio. Eritropoyetina.**

## ERYTHROPOIETIN RESPONSE IN PATIENTS WITH OR WITHOUT ALUMINUM OVERLOAD

### SUMMARY

Aluminum overload has been incriminated in the blunted response to erythropoietin (EPO) in uremic patients. To investigate this issue, we have undertaken a prospective study about the response to EPO in 15 patients with aluminum overload (Al<sup>+</sup> group) and 15 with

acceptable plasma Al levels (Al<sup>-</sup> group). All patients met the predefined criteria to be treated with EPO and plasma Al levels after DFO challenge test were: Al<sup>+</sup> 403 ± 90 µg/l; Al<sup>-</sup> 66 ± 18 µg/l. The study comprised two periods. In the first, the hematological response was compared after one and two months on 50 U/kg/3 times weekly of EPO i.v. In the second, the dosage to elicit a stable Hb of 100 ± 5 g/l after six months on treatment was compared.

After two months on treatment, both groups showed a significant increment in Hct, but this increment was statistically significant lower in the Al<sup>+</sup> group ( $\Delta$  Hct 3.1 ± 1,8 vs 4.6 ± 2.1 %, p = 0.02). A weak inverse correlation between Al after DFO and the increment in the Hct was observed after one month on treatment, however, the time on dialysis and serum ferritin correlated inversely better with this increment. After six months, the mean dosage necessary to elicit a stable Hb of 102 ± 5 g/l in the Al<sup>+</sup> group was 66 ± 44 U/kg/3 times weekly, while in the Al<sup>-</sup> group with a Hb level of 100 ± 4 g/l needed 59 ± 32 U/kg/3 times weekly (NS). There was no correlation between serum Al and the maintenance dosage, and serum Al after DFO challenge test did not change throughout the study.

We conclude that patients with Al overload show a sluggish initial response to EPO, but other covariates associated to Al overload correlate better with this blunted hematological response.

Key words: **Aluminum. Anemia. Chronic renal failure. Erythropoietin.**

## Introducción

La eritropoyetina humana recombinante (EPO) ha demostrado ser un excelente tratamiento de la anemia secundaria a la insuficiencia renal crónica<sup>1</sup>. La gran mayoría de los pacientes responde de una manera espectacular, existiendo una pequeña proporción cuya respuesta no se ajusta a lo esperado<sup>2-4</sup>. Entre las causas de esta falta de respuesta óptima al fármaco se ha citado la intoxicación por aluminio, aunque los estudios que hasta el momento se han realizado sobre el tema ofrecen resultados controvertidos<sup>5-13</sup>.

Con el objetivo de investigar la respuesta a la EPO en pacientes con acúmulo de Al se realizó un estudio prospectivo en 15 pacientes con concentraciones altas de Al tras el test de la desferrioxamina y se comparó la respuesta con la de 15 pacientes con concentraciones plasmáticas aceptables de este metal.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Se seleccionó a 15 pacientes en hemodiálisis crónica (edad media ± DE 44 ± 15 años, 7 hombres/8 mujeres) en base a un conocido estado de sobrecarga de Al (los criterios de sobrecarga de Al se definen más adelante) (grupo Al<sup>+</sup>). Otros 15 pacientes en hemodiálisis crónica fueron seleccionados como grupo control (44 ± 16 años, 8 hombres/7 mujeres) en base a la ausencia de criterios para ser considerados como portadores de una sobrecarga de Al (véase más adelante) (grupo Al<sup>-</sup>). Todos los pa-

cientes tuvieron que cumplir los siguientes criterios para ser tratados con EPO: 1. Anemia con Hct inferior al 25 % y necesidad de transfusiones para mantenerlo. 2. Saturación de transferrina > 20 % y ferritina sérica > 100 µg/l.

3. Ausencia de hemólisis, hemoglobinopatía, enfermedad inflamatoria o infecciosa, hepatopatía, hiperesplenismo o hemorragia activa.

La etiología de la insuficiencia renal en el grupo Al<sup>+</sup> fue: desconocida, tres; glomerulonefritis, siete; nefropatía intersticial, cuatro; HTA maligna, uno. En el grupo Al<sup>-</sup>: desconocida, tres; glomerulonefritis; ocho; nefropatía intersticial, dos; poliquistosis, uno; diabetes, uno.

Todos los pacientes presentaban un cuadro clínico estable y eran dializados tres veces por semana con filtro y tiempo ajustado para mantener un Kt/V > 1,1.

Los criterios para definir la presencia o ausencia de sobrecarga de Al fueron:

Grupo Al<sup>+</sup>: Pacientes con un incremento de las concentraciones plasmáticas de Al con respecto a las basales de 200 µg/l a las cuarenta y cuatro horas de la infusión de 40 mg/kg de desferrioxamina (DFO).

Grupo Al<sup>-</sup>: Pacientes con concentraciones plasmáticas de Al (no el incremento) inferiores a 100 µg/l a las cuarenta y cuatro horas de la infusión de 40 mg/kg de DFO.

Ninguno de los pacientes estudiados había sido tratado con DFO al menos un año antes del estudio. Todos los pacientes eran dializados con agua libre de Al mediante ósmosis inversa. Ninguno de los pacientes había sido tratado con dosis superiores a 1,3 g de hidróxido de Al en los últimos seis meses. Cuatro pacientes del grupo Al<sup>+</sup> tenían biopsia ósea que mostraba un depósito de Al en el frente de osificación superior al 60 %. Sólo una biopsia había sido realizada en el grupo Al<sup>-</sup> que descartaba depósitos de Al.

### Diseño del estudio

Tras un estudio basal se comenzó tratamiento con EPO (Eprex, Cilag) a la dosis de 50 U/kg/3 veces por semana i.v. Esta dosis fue mantenida en todos los pacientes hasta la octava semana de tratamiento. La respuesta hematológica a la cuarta y octava semana fue comparada en ambos grupos y se correlacionó con las concentraciones de Al tras DFO, así como con el tiempo en diálisis, la ferritina sérica y la PTH. Posteriormente las dosis se individualizaron, aumentando o disminuyendo a razón de 25 U/kg cada quince días, comparando tras un período de cuatro meses más la dosis necesaria para mantener estable una Hb de  $100 \pm 5$  g/l.

Se tuvo especial precaución en evitar la eritropoyesis sideropénica en ambos grupos, prescribiendo suplementos de Fe oral a todos los pacientes y en administración parenteral en casos de rápida reducción de la saturación de transferrina o la ferritina sérica.

### Estudio analítico

La respuesta a la EPO fue monitorizada mediante el estudio de los índices eritrocitarios determinados por Coulter. Estas determinaciones se realizaron cada semana en

las primeras ocho semanas y cada quince días hasta el final del estudio.

El hierro sérico, TIBC (método colorimétrico) y ferritina sérica (IRMA, RIA-gnost Ferritin, Behring) se determinaron cada mes. La PTH (molécula intacta, IRMA Allegro, Nichols Institute) fue evaluada al comienzo del estudio. El Al fue determinado al comienzo y final del estudio mediante espectrofotometría de absorción atómica en cámara de grafito.

### Estadística

Se utilizó la t de Student para datos pareados y no pareados en las variables con distribución normal y el test de Mann-Whitney para variables de distribución libre. La asociación entre variables continuas se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. También se realizó regresión lineal múltiple y por pasos. Una  $p < 0,05$  fue considerada como significativa. Los datos se expresan en media y desviación estándar (DE).

### Resultados

Un paciente en cada grupo fue excluido por trasplante y hemorragia digestiva. Las características clínicas y analíticas del resto de los pacientes se resumen en las tablas I y II. Las principales características que diferenciaron a ambos grupos, aparte de los niveles de Al plasmático, fueron el mayor tiempo en diálisis y las concentraciones más elevadas de ferritina sérica en el grupo Al<sup>+</sup>. Solamente un paciente en el grupo Al<sup>+</sup> mostraba microcitosis e hipocromía, y aunque el VCM y HCM en este grupo eran inferiores a los valores observados en el grupo Al<sup>-</sup>, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Tras dos meses en tratamiento hubo un incremento significativo en el Hct y Hb de ambos grupos (tabla II), aun-

**Tabla I.** Características clínicas de los dos grupos estudiados

	Al <sup>+</sup>	Al <sup>-</sup>	p
Número.....	14	14	—
Edad (años).....	44 ± 15	45 ± 16	—
Tiempo en diálisis (meses).....	58 ± 26	18 ± 14	<0,0001
Trasfusiones en los últimos tres meses.....	1,8 ± 1,0	1,4 ± 0,7	NS
PTH (pg/ml).....	195 ± 193	178 ± 176	NS

**Tabla II.** Respuesta hematológica a la EPO en los dos grupos estudiados

	Basal		Primer mes		Segundo mes		Sexto mes	
	Al <sup>+</sup>	Al <sup>-</sup>	Al <sup>+</sup>	Al <sup>-</sup>	Al <sup>+</sup>	Al <sup>-</sup>	Al <sup>+</sup>	Al <sup>-</sup>
Hct (%).....	19,7 ± 2	20,6 ± 2	21,0 ± 2**	23,2 ± 2*	22,8 ± 2*	25,3 ± 2*	30,7 ± 1	30,6 ± 2
Hb (g/l).....	65 ± 5	69 ± 5	69 ± 6	77 ± 8	75 ± 7	83 ± 8	102 ± 5	100 ± 4
VCM (fl).....	86,9 ± 6	91,0 ± 7	89,9 ± 7**	92,5 ± 7	92,6 ± 6**	93,6 ± 8	92,3 ± 8	93,1 ± 7
HCM (pg).....	29,1 ± 2	30,4 ± 2	30,2 ± 2 <sup>a</sup>	30,5 ± 2	30,7 ± 2 <sup>a</sup>	31,2 ± 2	30,8 ± 2	31,1 ± 2
Índice reticulocitario....	0,70 ± 0,4	0,63 ± 0,3	0,90 ± 0,3	1,18 ± 0,3 <sup>b</sup>	1,00 ± 0,2	1,11 ± 0,2	—	—
S. transferrina (%).....	46,2 ± 10	45 ± 6	43,8 ± 9	38,8 ± 6	41,8 ± 7	35,0 ± 5	37,7 ± 6	31,1 ± 4
Ferritina (µg/l).....	739 ± 370 <sup>c</sup>	295 ± 238	705 ± 356	261 ± 229	667 ± 348	238 ± 226	541 ± 285	214 ± 218
Aluminio tras DFO (µ/l)	403 ± 90 <sup>c</sup>	66 ± 18	—	—	—	—	398 ± 76	69 ± 16
Dosis EPO (U/kg/3*sem.).....	—	—	50	50	50	50	66 ± 44	58 ± 32

\*  $p < 0,0001$  con respecto a valores basales; t test datos pareados.

\*\*  $p < 0,005$  con respecto valores basales; t test datos pareados.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  con respecto a valores basales; t test datos pareados.

<sup>b</sup>  $p < 0,01$  con respecto al grupo Al<sup>+</sup>; t test datos no pareados.

<sup>c</sup>  $p < 0,0001$  con respecto al grupo Al<sup>-</sup>; t test datos no pareados.

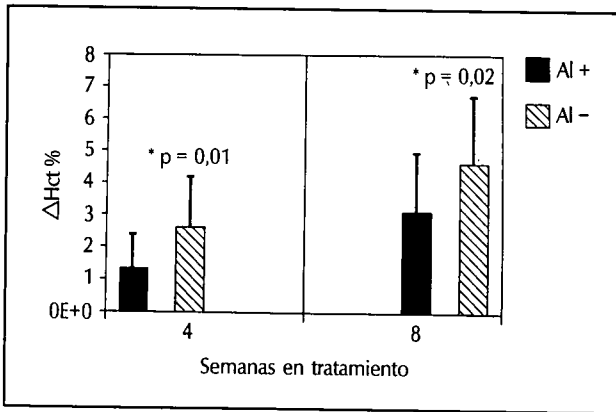


Fig. 1.—Incremento del hematócrito a las cuatro y ocho semanas de tratamiento con EPO a la dosis de 50 U/kg/3 veces semana en los dos grupos estudiados.

que esta respuesta hematológica fue más débil en el grupo Al<sup>+</sup> (Δ Hct, 3,1 ± 1,8 vs 4,6 ± 2,1 %, p = 0,023) (fig. 1). Correlacionando el incremento del Hct con las concentraciones de Al tras DFO en todos los pacientes, únicamente se observó una débil correlación negativa (r = -0,42, p = 0,026) en el primer mes de tratamiento, perdiendo la significación estadística con el incremento acumulado de Hct al segundo mes de tratamiento.

Debido a las grandes diferencias en ciertas características clínicas entre los dos grupos, tales como el tiempo en diálisis y los valores de ferritina sérica, se introdujeron éstas junto al Al y la PTH como variables predictivas en un modelo de regresión lineal múltiple, en el que el incremento del Hct al primero y segundo mes de tratamiento fueron las variables dependientes. Tras los cálculos, el tiempo en diálisis y la ferritina sérica fueron los mejores determinantes negativos sobre el incremento del Hct al primero y segundo mes de tratamiento (tabla III, fig. 2).

Al sexto mes de tratamiento todos los pacientes alcanzaron la Hb objetivo (tabla II). Los pacientes en el grupo Al<sup>+</sup> necesitaron una dosis media de EPO de 66 ± 44 U/kg/3 veces por semana, mientras que en el grupo Al<sup>-</sup> la dosis media fue de 59 ± 31 U/kg/3 veces por se-

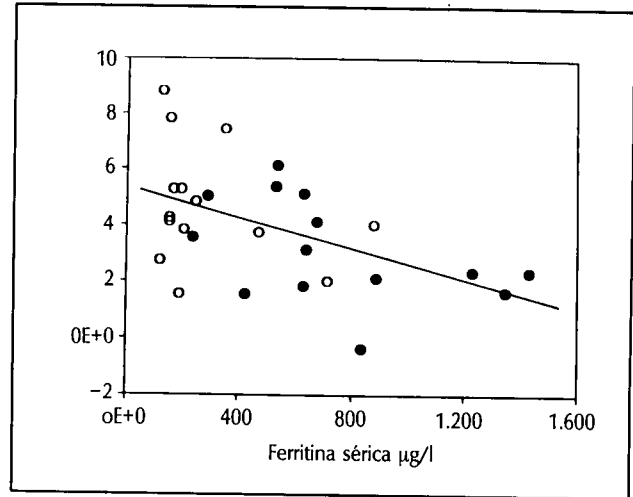


Fig. 2.—Regresión lineal entre el incremento del hematócrito al segundo mes de tratamiento y la concentración de ferritina sérica, según la ecuación:  $\Delta Hct = 5,32 - 0,0028 \text{ Ferritina sérica}$ ,  $r = -0,50$ ,  $p = 0,0062$ . Grupo Al<sup>+</sup> (●), grupo Al<sup>-</sup> (○).

mana (p = 0,314). Las concentraciones de Al no se correlacionaron con las necesidades de EPO. Tampoco se observó una variación significativa en los niveles de Al al sexto mes de tratamiento (tabla II).

### Discusión

Numerosos estudios tanto experimentales<sup>14-17</sup> como clínicos<sup>18-21</sup> han demostrado el papel tóxico del aluminio en la eritropoyesis de la insuficiencia renal crónica. La sobrecarga de aluminio también ha sido citada como causa de una respuesta alterada a la administración de EPO en estos pacientes<sup>5-10</sup>, aunque no todos los estudios han mostrado resultados significativamente peores comparados con sus respectivos controles<sup>11-13</sup>.

En este estudio, los pacientes con sobrecarga de Al mostraron una respuesta inicial débil comparada con la del grupo control, pero la dosis para mantener una hemoglobina objetivo al sexto mes de tratamiento no fue significativamente diferente a la del grupo control.

Algunas circunstancias pueden explicar las controvertidas diferencias que hasta el momento han sido publicadas sobre la respuesta a la EPO en pacientes con sobrecarga de aluminio. En primer lugar, se deberían considerar los criterios de sobrecarga de aluminio. Aunque los criterios basados en histología ósea parecen los más fiables a la hora de valorar la severidad de una sobrecarga de aluminio, las concentraciones de aluminio tras el test de infusión de la desferrioxamina (DFO) pueden considerarse como una buena alternativa a la biopsia ósea<sup>22</sup>, sobre todo si tenemos en cuenta el estado de los depósitos de hierro que presentaban ambos grupos en este estudio<sup>23</sup>. Por otro lado, las muestras basales de aluminio deben ser

Tabla III. Determinantes del incremento en el hematócrito al primero y segundo meses de tratamiento según regresión lineal por pasos\*

	F	R <sup>2</sup>	Coefficiente regresión ± SE	P
<i>Primer mes</i>				
Tiempo en diálisis .....	7,41	0,221	-0,0228 ± 0,0084	0,011
<i>Segundo mes</i>				
Ferritina sérica .....	8,84	0,253	-0,0028 ± 0,0009	0,0062

\* El aluminio plasmático y la PTH fueron también introducidos en la prueba, no mostrando ser variables predictivas.

interpretadas con cierta precaución, ya que pueden simplemente representar el estado de exposición actual a fuentes de aluminio pero no el acúmulo total de ese metal<sup>24</sup>. Si se observan además niveles altos de aluminio basal y/o microcitosis e hipocromía, se debería sospechar que el paciente está expuesto a fuentes masivas de aluminio. Diversos estudios en los que queda bien documentada una respuesta alterada a la EPO atribuida a la sobrecarga de aluminio, han mostrado niveles plasmáticos altos de este metal o una anemia microcítica<sup>5-7, 9, 10</sup>. Quizá este hecho puede explicar las diferencias con otros estudios en los que la sobrecarga de aluminio se basó en biopsia ósea<sup>13</sup> o test de la DFO<sup>12</sup> y en los que se obtuvo una mejor respuesta al tratamiento con EPO.

Para ejercer el efecto tóxico sobre la eritropoyesis, el aluminio necesita ser vehiculado por la transferrina<sup>17-25</sup>. En la superficie del eritroblasto, los complejos aluminio-transferrina compiten con los complejos hierro-transferrina para entrar en la célula<sup>26</sup>. Así, cabría esperar unos efectos tóxicos más importantes sobre la eritropoyesis en aquellos pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de aluminio y transferrinas con baja saturación de hierro. Probablemente las concentraciones no demasiado elevadas de aluminio basal en nuestros pacientes, así como las altas saturaciones de transferrina, podrían explicar el leve efecto adverso del aluminio en la respuesta a la EPO.

La sobrecarga de aluminio corporal en urémicos parece estar relacionada con el tiempo en diálisis<sup>27, 28</sup>, al menos en aquellos pacientes en los que se les ha prescrito hidróxido de aluminio con pocas restricciones. Al mismo tiempo, no es infrecuente observar que aquellos pacientes que han sido sometidos a hemodiálisis por períodos muy prolongados presenten tanto sobrecarga de aluminio como de hierro<sup>21, 29</sup>. Nuestros pacientes con sobrecarga de aluminio mostraron estas características, y en un intento de determinar la importancia de estos factores de sesgo en la respuesta a la EPO, encontramos que el tiempo en diálisis y las concentraciones de ferritina sérica se correlacionaban mejor que el aluminio en la respuesta inicial a la EPO. Estos hallazgos son quizá difíciles de interpretar. Podrían reflejar simplemente el conjunto de características que se asocian a una historia clínica de una anemia más severa, prolongada y con mayores requerimientos transfusionales, y en los que quizá sería necesario un tiempo más prolongado de recuperación con una determinada dosis de EPO. No obstante, y de acuerdo con la hipótesis de que un menor acúmulo de hierro podría rendir resultados falsamente positivos con el test de la infusión de la desferrioxamina<sup>24</sup>, no podemos descartar la posibilidad de que sólo aquellos pacientes con un test positivo a la DFO y una importante sobrecarga de hierro pudieran ser los verdaderos portadores de una intoxicación de aluminio clínicamente significativa.

En conclusión, los pacientes con acúmulo de aluminio definido por el incremento de la concentración de aluminio tras la infusión de desferrioxamina y no expuestos a

fuentes de intoxicación masiva con este metal solamente mostraron una respuesta inicial débil a la EPO. Debido a los controvertidos resultados en los estudios realizados hasta la fecha sobre el papel del aluminio en la respuesta a la EPO, creemos que la magnitud de la exposición reciente al aluminio puede tener más importancia que el acúmulo «crónico» de este elemento en la respuesta alterada a este fármaco.

## Bibliografía

1. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK y Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med*, 316:73-78, 1987.
2. Eschbach JW y Adamson JW: Guidelines for recombinant human erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis* (Suppl. 1):S2-S8, 1989.
3. Eschbach JW y Adamson JW: Recombinant human erythropoietin: Implications for nephrology. *Am J Kidney Dis*, XI:203-209, 1988.
4. Stivelman JC: Resistance to recombinant human erythropoietin: a real clinical entity? *Semin Nephrol*, 9 (Suppl. 2):S2-S11, 1989.
5. Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Peristic M y Ponticelli C: Benefits and risk of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having hemodialysis. *Br Med J*, 295:1017-1020, 1987.
6. Grützmaier P, Ehmer B, Messinger D y Scigalla P: Effect of aluminum overload and hyperparathyroidism on bone marrow response to rEPO-therapy. Abstract XXVth Congress of the EDTA-ERA. Göteborg, p. 201, 1989.
7. Rosenlöf K, Fyhrquist F y Tenhunen R: Erythropoiesis, aluminum, and anemia in patients on hemodialysis. *Lancet*, 335:247-249, 1990.
8. Yaqoob M y Ahmad R: Reversal of erythropoietin resistant aluminum related anemia by desferrioxamine in patients on regular hemodialysis treatment. Abstract XXVth Congress of the EDTA-ERA. Vienna, p. 261, 1990.
9. Donnelly SM y Smith EMS: The role of aluminum in the functional iron deficiency of patients treated with erythropoietin: case report of clinical characteristics and response to treatment. *Am J Kidney Dis*, XVI:487-490, 1990.
10. Donnelly SM, Mahmoud AMA y Churchill DN: Bioavailability of iron in hemodialysis patients treated with erythropoietin: evidence for the inhibitory role of aluminum. *Am J Kidney Dis*, XVI:447-451, 1990.
11. Loibl V, Meisl F, Meisinger V, Manker W y Steinback K: Aluminum plasma concentration does not affect EPO-simulated erythropoiesis. Abstract XXVth Congress of the EDTA-ERA. Göteborg, p. 206, 1989.
12. Hollomby DJ, Muirhead N, Hodsman AB, Cordy PE y Slaughter D: The role of aluminum and PTH in erythropoietin resistance in hemodialysis (Abstract). *Kidney Int*, 37:301, 1990.
13. Rao DS, Mohini R, Michaeks R y Shih MS: Hematopoietic response to erythropoietin: relationship to serum parathyroid hormone and serum and bone aluminum content. Abstract Book Satellite Congress Renal Bone Disease, Parathyroid hormone and vitamin D. Singapore, p. 15, 1990.
14. Druke TB, Lacour B, Touam M, Juke J-P, Pracot J-J, Courtnot-Witmer G y Galle G: Effect of aluminum on hematopoiesis. *Kidney Int*, 29 (Suppl. 18):S45-S48, 1986.
15. Kaiser L, Schwartz KA, Bumatowska-Hledin MA y Mayor GH: Microcytic anemia secondary to intraperitoneal aluminum in normal and uremic rats. *Kidney Int*, 26:269-274, 1984.
16. Berlyne GM y Yagil R: Aluminum induced porphyria in rats. *Lancet*, ii:1501-1502, 1973.
17. Mladenovic J: Aluminum inhibits erythropoiesis in vitro. *J Clin Invest*, 81:1661-1665, 1988.
18. Short AIK, Winney RJ y Robson JS: Reversible microcytic hypochromic anemia in dialysis patients due to aluminum intoxication. *Proc EDTA*, 15:157-163, 1980.

19. Tielemans C, Collart F, Wens R, Smeyer-Verbeeke J, Van Hooff I, Dratwa M y Verbeelen D: Improvement in anemia with desferrioxamine in hemodialysis patients with aluminum-induced bone disease. *Clin Nephrol*, 24:237-241, 1985.
20. Altmann P, Plowman D, Marsh F y Cunningham J: Aluminum chelation therapy in dialysis patients: evidence for inhibition synthesis by low levels of aluminum. *Lancet*, i:1012-1015, 1988.
21. Bia MJ, Cooper K, Schnall S, Duffy T, Hendler E, Malluche H y Solomon L: Aluminum induced anemia: Pathogenesis and treatment in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 36:852-858, 1989.
22. 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 aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med*, 101:775-779, 1984.
23. Winney RJ, Cowie JF y Robson JS: What is the value of plasma/serum aluminum in patients with chronic renal ailure? *Clin Nephrol*, 24 (Suppl. 1):S2-S8, 1985.
24. Alonso M, Olaizola I, Menéndez P, Fernández I e Cannata JB: Interpreting the desferrioxamine (DFO) test: effect of iron status. Abstract of the XXVIIIth Congress of the EDTA-ERA. Rimini, p. 135, 1991.
25. Cochran M, Coates JH y Kurecsev T: Direct spectrophotometric determinations of the two binding of aluminum to transferrin. *Life Sci*, 40:2337-2342, 1987.
26. Cochran M, Chatur V, Jones ME y Marshall EA: Iron uptake by human reticulocytes at physiologic and sub-physiologic concentrations of iron transferrin: the effect of interaction with aluminum transferrin. *Blood*, 77:2347-2353, 1991.
27. Kopp JB, Andress DL, Maloney NA y Sherrard DJ: Bone aluminum accumulation in hemodialysis patients: a longitudinal prospective. *Am J Kidney Dis*, XII:214-219, 1988.
28. Chazan JA, Abuelo JG y Blonsky SL: Plasma aluminum levels (unstimulated and stimulated): clinical and biochemical findings in 185 patients undergoing chronic hemodialysis for 4 to 95 months. *Am J Kidney Dis*, XIII:284-289, 1989.
29. McCarthy JT, Hodgson SF, Fairbanks VF y Moyer TP: Clinical and histologic features of iron-related bone disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, XVII:551-561, 1991.