

Tratamiento de la intoxicación aluminica: limitaciones de los estudios sobre movilización de aluminio

J. B. Cannata

Unidad de Investigación, Metabolismo Oseo y Mineral. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Los objetivos que se persiguen en el tratamiento de la intoxicación aluminica son, por un lado, suprimir al máximo las fuentes de exposición al aluminio, a la vez que intentar remover los depósitos tisulares de este elemento^{1,2}. El éxito de la movilización de aluminio va a depender de la posibilidad de mantener durante la diálisis el mayor gradiente posible entre la concentración de aluminio «dializable» del paciente y la concentración total de aluminio del líquido de diálisis. Por este motivo, el control de las fuentes de exposición, en este caso expresado por la obtención de un líquido de diálisis con la menor concentración de aluminio posible, va a ser doblemente eficaz, dado que no sólo actuará en la prevención, sino que permitirá el mantenimiento del mayor gradiente posible de aluminio entre el paciente y la solución de diálisis, potenciando de esta manera el efecto de cualquiera de las técnicas que se utilicen para eliminar aluminio³.

La importancia que reviste el mantenimiento de una concentración de aluminio en el líquido de diálisis por debajo de 5 µg/l se ha demostrado en un estudio reciente en el que se ha comprobado que si bien las membranas de diálisis y la utilización de desferrioxamina pueden modificar la eliminación de aluminio, esta última se va a ver condicionada fundamentalmente por la concentración de aluminio del líquido de diálisis. Pequeñas variaciones en este último van a provocar cambios en la eliminación de aluminio de mayor magnitud que los que serán capaces de generar la utilización de desferrioxamina o las membranas de alta permeabilidad^{5,6}.

Una vez asegurada una baja concentración de aluminio en las soluciones de diálisis, los otros factores sobre los que se puede incidir con el objeto de aumentar la movilización de este elemento son la utilización de membranas de alta permeabilidad y el incremento de aluminio ultrafiltrable que se genera a través de la administración de desferrioxamina. Algunos autores han sugerido un efecto beneficioso tras la utilización de hemoperfusión con car-

tuchos de carbón asociados a la diálisis^{7,8}. La valoración de la efectividad de estos procedimientos no es fácil de cuantificar. En líneas generales, una de las principales dificultades a la hora de interpretar los resultados radica fundamentalmente en las diferencias en los métodos empleados para calcular la movilización de aluminio⁷⁻¹².

Para poder medir con precisión la eliminación de aluminio y la influencia de distintas técnicas de diálisis, membranas o quelantes es conveniente realizar estudios que incluyan la cuantificación del aluminio que se elimina desde el paciente hacia el líquido de diálisis. Sin embargo, hay pocos estudios realizados con este tipo de metodología, debido a varias razones, entre ellas su difícil realización, la necesidad de un cuidado especial para evitar la contaminación por aluminio y un alto coste de los mismos debido a la necesidad de analizar un número elevado de muestras.

En un trabajo realizado recientemente se han estudiado las variaciones de aluminio sérico y de aluminio en el dializado durante toda la sesión de diálisis, comprobándose la escasa eliminación de aluminio en situaciones en las que no se utiliza desferrioxamina y la concentración media de aluminio en el dializado es superior a 5 µg/l. Este hallazgo no resulta sorprendente si se tiene en cuenta que el valor medio de aluminio sérico total de la mayoría de los pacientes en diálisis es, en el momento actual, inferior a 100 µg/l. Por tanto, el aluminio dializable (aproximadamente 10 % de la cifra total) excederá en muy pocos µg la cifra de aluminio de dializado, y el gradiente de aluminio entre el paciente y la solución de diálisis será mínimo^{5,6}.

En este mismo estudio, los resultados obtenidos con la utilización de desferrioxamina, con la que se consigue aumentar el aluminio sérico y a la vez incrementar dentro de esta cifra la proporción de aluminio ultrafiltrable, han comprobado datos previos de otros autores que demuestran que los mejores resultados en remoción de aluminio se obtienen con polisulfona y PAN, si bien la cantidad total de aluminio eliminada con cualquiera de estas membranas sobrepasa excepcionalmente los 1.000 µg por diálisis. El mayor porcentaje de esta eliminación de aluminio se obtiene en las dos primeras horas de diálisis, tiempo en el que se elimina el 75-85 % del aluminio total elimi-

Correspondencia: Dr. J. B. Cannata.
Unidad de Investigación.
Metabolismo Oseo y Mineral.
Hospital Central de Asturias.
Apto. 243. 33080 Oviedo.

nado en una sesión de diálisis (fig. 1)⁶. Estos discretos beneficios que se obtienen con la utilización de desferrioxamina y con membranas de alta permeabilidad se ven prácticamente anulados cuando la concentración de aluminio en el líquido de diálisis alcanzan los 10 µg/l, demostrando la gran importancia que tiene conservar la cifra de aluminio en líquido de diálisis por debajo de 5 µg/l^{5,6}.

Otro hallazgo de gran importancia de estos resultados queda representado en la figura 2, en la que se demuestra que a las 44 horas de administrar 15 mg de desferrioxamina, o sea en la diálisis siguiente a la infusión de desferrioxamina, la proporción de aluminio eliminada en líquido de diálisis fue del 10 al 15 % de la cifra de aluminio sérico total. Este porcentaje indica que, pese a que la infusión de desferrioxamina debería haber incrementado la proporción de aluminio ultrafiltrable, esto no se objetivó y la excreción de aluminio se mantuvo dentro de los márgenes observados cuando no se utiliza desferrioxamina. Por tanto, en este trabajo no se han comprobado aumentos en el porcentaje de aluminio ultrafiltrable dentro de los rangos descritos en trabajos previos en los que se habían utilizado dosis de desferrioxamina superiores (40 mg/kg)¹³.

En resumen, de los potenciales beneficios de la administración de desferrioxamina: a) incremento de aluminio sérico total, y b) incremento de aluminio ultrafiltrable, sólo se comprobó 44 horas después de la administración de desferrioxamina una mayor eliminación de aluminio que guardó relación con el aluminio sérico total. Si a la par del incremento del aluminio sérico total hubiese coexistido un incremento de aluminio ultrafiltrable, la eliminación de aluminio en probeta que se debería haber obtenido sería la que se ha dibujado en línea de puntos en la figura 2, que equivaldría a obtener un aumento de la

eliminación de aluminio por dos mecanismos, incremento en la proporción de aluminio ultrafiltrable y aumento del aluminio sérico total.

La explicación de estos resultados, es decir, la obtención de una escasa respuesta en el incremento de aluminio ultrafiltrable 44 horas después de la administración de 15 mg de desferrioxamina, podría deberse a que la reducción de la dosis de desferrioxamina condicionaría una disminución de la desferrioxamina disponible a las 44 horas de su administración. Teniendo en cuenta la alta concentración de transferrina plasmática y la escasa saturación de la misma con hierro y con aluminio, resulta razonable pensar que si la dosis de desferrioxamina administrada es baja (15 mg o menos), a medida que la desferrioxamina se metabolice habrá menos desferrioxamina disponible para unirse con el aluminio; por tanto, éste quedaría libre en el suero y sería rápidamente acompañado por la transferrina. De esta forma, 44 horas después de dar la desferrioxamina se mantendría el mismo nivel de aluminio sérico total (que es en definitiva lo que medimos en suero), pero habría cambiado su molécula transportadora, disminuyendo de forma importante la proporción de aluminio unido a la desferrioxamina y, por tanto, dializable, incrementándose el aluminio unido a la transferrina, no dializable. Esto explicaría el hallazgo de cifras de aluminio sérico elevado, demostrativas de que la desferrioxamina movilizó aluminio desde los tejidos, que coexisten con cifras bajas de eliminación de aluminio, demostrativas también de que a las 44 horas de administración de desferrioxamina a dosis de 15 mg/kg, la proporción de aluminio ultrafiltrable no es significativamente superior a la que se observa en el suero antes de la infusión de esta droga, cercana también al 10-15 % de la cifra total de aluminio.

Estos hallazgos, comprobados de forma repetida, pri-

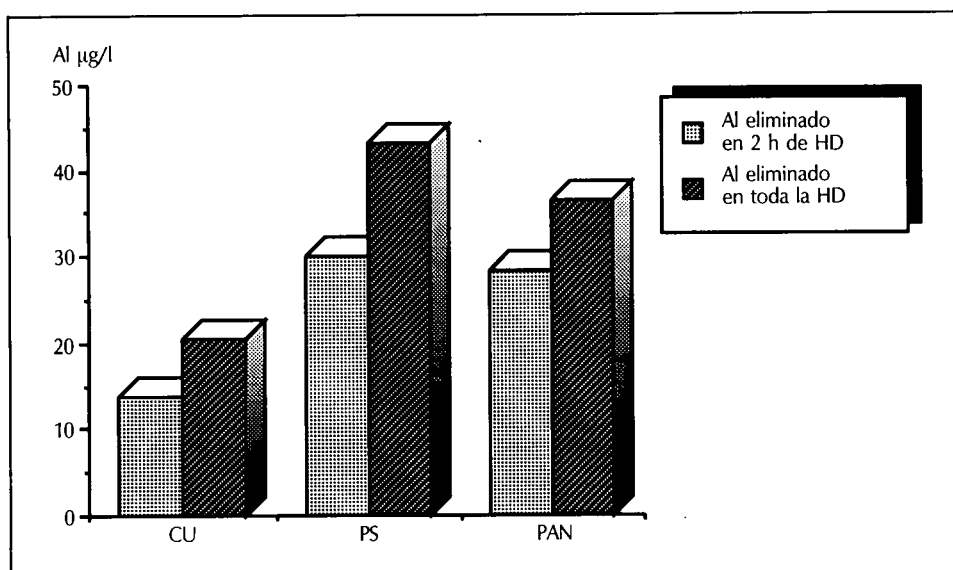


Fig. 1.—Aluminio (Al) eliminado durante la primera mitad de hemodiálisis (HD) (dos horas) y durante toda la HD, utilizando tres membranas diferentes: CU (cuprofán), PS (polisulfona) y PAN (poliacrilonitrilo).

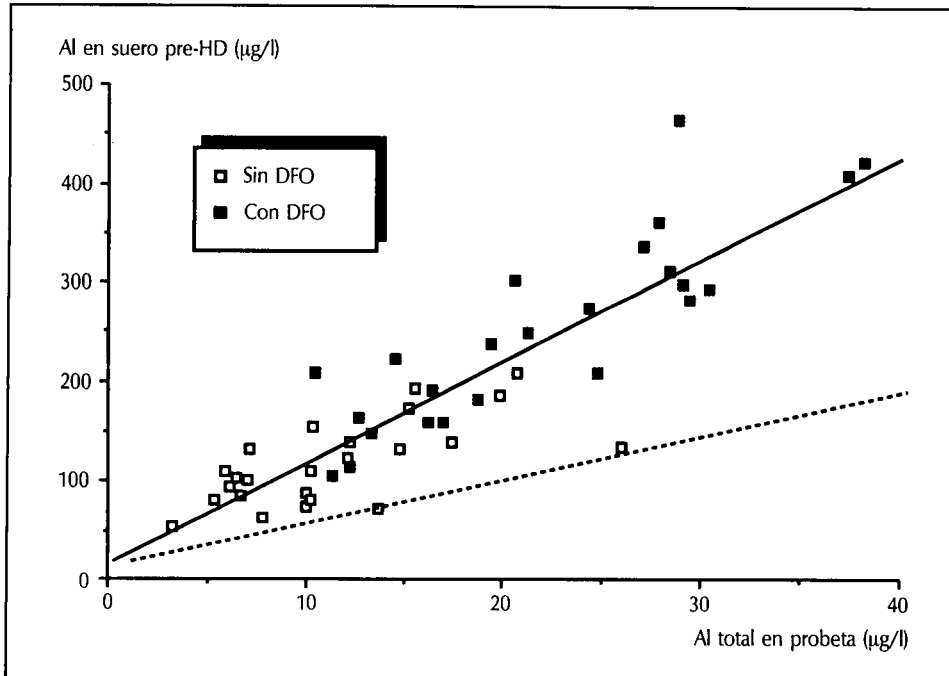


Fig. 2.—Relación entre aluminio (Al) sérico pre-hemodiálisis (HD) y Al total en probeta, con y sin la utilización de DFO (línea continua valor real, línea punteada ejemplo de valor esperado si se hubiese obtenido un incremento del porcentaje de mayor aluminio ultrafiltrable).

mero en pacientes en diálisis y luego *in vitro*, han movido a la realización de estudios, algunos de los cuales forman parte de este número monográfico, en los que se investiga la eliminación de aluminio utilizando nuevas pautas de prescripción de la desferrioxamina, administrando esta última media hora o una hora antes de la diálisis con objeto de sacar el máximo provecho del efecto que esta droga tiene sobre el incremento de aluminio ultrafiltrable a la vez que intentar evitar las hiperalbuminurias prolongadas interdiálisis.

Los resultados preliminares¹⁴⁻¹⁷ indican que con esta estrategia se ha conseguido una eliminación de hasta un 45 % de la cifra de aluminio sérico total en las primeras horas de diálisis. Estos datos, en principio muy alentadores, se describen con mayor detalle en este número y se han obtenido tanto en diálisis convencional como en PFD. Esta última técnica ha sido especialmente útil para la realización de este tipo de estudios, dado que al separar la diálisis de la ultrafiltración, nos permite estudiar con mayor detalle el efecto de la utilización de la desferrioxamina a dosis bajas en cada una de estas modalidades.

Si bien hemos avanzado de un modo importante en la prevención y el diagnóstico de la intoxicación aluminica, todavía estamos muy limitados en el tratamiento de la misma. Los efectos indeseables de la desferrioxamina hacen aconsejable su utilización en casos muy seleccionados, a dosis bajas y por períodos cortos.

Es imprescindible hacer todos los esfuerzos para obtener una máxima pureza en la solución de diálisis a la par de obtener el máximo beneficio de las membranas de alta permeabilidad y de las nuevas estrategias de diálisis.

Agradecimientos

Al Dr. W. Douthat por su colaboración en la preparación de este manuscrito. Los estudios sobre distintas estrategias en la movilización de aluminio han recibido subvención de FIS 91/0329.

Bibliografía

1. Cannata JB, Serrano M, Fernández Soto I, Fernández Martín JL, Olaizola IR: Minimizing the risk of oral aluminium exposure in chronic renal failure. *Contrib Nephrol*, 71:81-89, 1989.
2. Mazzuchi N, Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica. Revisión y perspectivas. *Nefrología*, 9:15-19, 1989.
3. Cannata JB, Fernández Martín JL, Gómez Alonso C, Serrano M: Control de oligoelementos en el líquido de diálisis: un aspecto fundamental en la calidad de la diálisis de los noventa. *Nefrología*, 10:28-32, 1990.
4. Cannata JB, Olaizola I, Menéndez P, Alonso M, Díaz López JB: Reducir la intoxicación aluminica: un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología*, 10:120-125, 1990.
5. Fernández JL, Alonso M, Douthat W, Gago E, Cannata JB: Transferencia de aluminio en PFD: Efecto de diferentes membranas y formas de administración de desferrioxamina. *Nefrología*, XII:386, 1992.
6. Alonso M, Olaizola I, Menéndez Fraga P, Elorriaga E, Caramelo C, Cannata JB: Aluminium (Al) transfer in Haemodialysis: Effect of Al transmembrane gradient, different membranes and desferrioxamine. *Kidney Int*, 40:378, 1991.
7. McCarthy JT, Milliner DS, Schmidt DF, Schniepp BJ, Kurtz SB, Johnson WJ: Deferoxamine and coated charcoal hemoperfusion to remove aluminum in dialysis patients. *Kidney Int*, 34:804-808, 1988.
8. Vasilakakis DM, D'Haese PD, Lamperts LV, Lemoiatou E, Digenis PN, De Broe ME. Removal of aluminioxamine and ferrioxamine by charcoal hemoperfusion and hemodialysis. *Kidney Int*, 41:1400-1407, 1992.
9. McCarthy JT, Milliner DS, Johnson WJ: Clinical experience with des-

- ferrioxamine in dialysis patients with aluminium toxicity. *QJ Med*, 74(275):257-276, 1990.
10. Aarsenth HP, Ganss R: Removal of chelated aluminium during haemodialysis using polysulphone high-flux dialysers. *Nephrol Dialysis Transplant*, 5:942-944, 1990.
 11. Bulkova S, Laurincova Z, Valek A: Haemofiltration or haemodialysis in aluminium elimination? *Nephrol Dialysis Transplant*, suppl. 3:3-5, 1991.
 12. Canavese C, Guriol IL, D'Amicone M, Cardell IR, Caligaris F, Bongiorno P, Arnaud A, Matiello G, Marchiori M: Kinetics of aluminioxamine and feroxamine chelates in dialysis patients. *Nephron*, 60:411-417, 1992.
 13. Cannata JB: Utilidad de la desferrioxamina en el diagnóstico y en el tratamiento de la intoxicación aluminica JB. *Nefrología*, 12:295-301, 1992.
 14. Douthat W, Fernández Martín JL, Mouzo R, Gago E, Cannata JB: Efecto de diferentes formas de administración de desferrioxamina sobre la eliminación de aluminio. *Nefrología*, 12(suppl. 2):102, 1992.
 15. Douthat W, Fernández JL, Mouzo R, Gago E, Cannata JB: A comparative study of two forms of DFO administration in dialysis patients. *Bone*, 14:80, 1993.
 16. Fernández JL, Alonso M, Douthat W, Gago E, Cannata JB: Transfer of aluminium in PFD: The effect of different membranes and forms of DFO Administration. *Bone*, 14:80, 1993.
 17. Cannata JB, Fernández Martín JL, Douthat W, Alonso M, Mouzo R, Gago E: Aluminium transfer in dialysis effect of different membranes, type of dialysis and forms of desferrioxamine administration. 25th Annual Meeting Am Soc Nephrol 1992. Washington, 15-18 Noviembre. Abstracts book: 671.