

Valoración de la movilización de aluminio mediante el uso de hemoperfusión con desferrioxamina incorporada al carbón activado

G. Acuña, W. Douthat, J. L. Fernández Marfín, S. Braga* y J. B. Cannata

Unidad Metabolismo Oseo y Mineral. 'Servicio de Bioquímica. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo, Asturias

RESUMEN

La administración de desferrioxamina a los pacientes de hemodiálisis intoxicados con aluminio, si bien necesaria para movilizar el metal, puede ir acompañada de efectos indeseables. El uso de un cartucho de hemoperfusión con la droga incorporada al carbón activado evitaría la administración de la desferrioxamina a la vez que podría ser capaz de desplazar el aluminio unido a las proteínas plasmáticas.

En este estudio se valoró la movilización de aluminio plasmático con este tipo de cartuchos, simulando una hemoperfusión en la que se utilizó plasma bovino.

Los resultados obtenidos demuestran que, en las condiciones «in vitro» del estudio, el cartucho fue incapaz de extraer aluminio desde el plasma; por el contrario, la concentración de aluminio aumentó en forma significativa después de cada hemoperfusión. La cantidad de aluminio que se encontró en el cartucho analizado, y el hecho de que no hubiera cambios significativos en la concentración de aluminio plasmático cuando se realizó hemoperfusión sin utilizar el cartucho, sugieren que el cartucho podría liberar aluminio, que sería atraído por la alta afinidad que por él poseen las proteínas plasmáticas.

Palabras clave: **Agentes quelantes. Aluminio. Carbón activado. Desferrioxamina. Hemoperfusión.**

ALUMINIUM REMOVAL WITH A HAEMOPERFUSION COLUMN CONTAINING DESFERRIOXAMINE

SUMMARY

Desferrioxamine (DFO) has been shown to be useful in the treatment of aluminium toxicity. However this compound is not free of toxic effects. The use of a haemoperfusion column containing desferrioxamine trapped in the cartridge looks theoretically attractive as it would be unnecessary to infuse DFO into patients to remove aluminium.

Recibido: 15-XII-93.
En versión definitiva: 23-I-94.
Aceptado: 25-II-94.

Correspondencia: Dr. J.B. Cannata Andía
Unidad Metabolismo Oseo y mineral.
Hospital Central de Asturias.
Apdo. 243. 33080 Oviedo.
España.

In the present study we evaluated the aluminium removal using this device. We simulated a dialysis perfusing the haemoperfusion column containing DFO with plasma in biological conditions (37° C, pH 7.38-7.40) with a known concentration of aluminium using two different flows (60 and 120 ml/min). We also carried out a blank experiment with the same flows and time of recirculation with no cartridge. Serum aluminium was measured before and after 30, 60, 90 and 105 minutes of recirculation.

The results show that the serum aluminium did not decrease using the haemoperfusion column containing DFO. On the contrary, the final serum aluminium increased in all the experiments (n = 8) and there was no change in the blank experiment (n = 3). The aluminium content of the cartridge was investigated finding 69 1.76 µg/g of aluminium.

Our results demonstrated this haemoperfusion column containing DFO did not extract aluminium from plasma. On the contrary it seems to release aluminium probably due to the its high aluminium content and to the high affinity of plasma proteins for aluminium.

Key words: Desferrioxamine, Aluminium, Hemoperfusion.

Introducción

La intoxicación por aluminio en pacientes con insuficiencia renal crónica ha llevado en los últimos años a la búsqueda de pautas terapéuticas que permitan eliminar este elemento tóxico del organismo. Desde que Ackrill describió en 1980 la utilización de la desferroxamina (DFO) como quelante del aluminio¹, la mejoría experimentada por los pacientes tratados con esta droga ha sido notable, como lo demuestran los diversos trabajos aparecidos en la literatura¹⁻⁷. Sin embargo, su administración no está exenta de riesgos y se han descrito efectos adversos del fármaco⁸⁻¹², por lo que antes de iniciar un tratamiento es necesario determinar con seguridad qué pacientes se verán beneficiados por la utilización de DFO.

Para lograr disminuir los efectos adversos de la terapia con DFO se han diseñado varias estrategias, que incluyen la utilización de la dosis menor efectiva², cambios en su pauta de administración¹³, así como aumentar la eliminación del complejo DFO-aluminio usando membranas de alta permeabilidad¹⁴⁻¹⁶ u otras técnicas de diálisis, como la Paired Dialysis Filtration (PFD)¹³.

En un intento de eliminar más eficazmente el complejo DFO-aluminio se han desarrollado y utilizado sistemas de hemoperfusión que han basado su efectividad en la capacidad que tendría el carbón activado de unirse al complejo DFO-aluminio y que, tras ser utilizados en serie con los hemodializadores, permitirían incrementar la cantidad de aluminio eliminado por una diálisis común¹⁷⁻²⁴. Sin embargo, todas las variantes necesitan de la administración de DFO para

movilizar el aluminio de los tejidos y desplazar al que se encuentra unido a la transferrina^{16,18}.

Actualmente se ha desarrollado un nuevo sistema de hemoperfusión con el cual, a diferencia de los anteriores, la DFO no debería ser administrada al paciente, ya que se encuentra retenida en el interior del hemoperfusor atrapada por un polímero de hidrogel-heparina que cubre al carbón activado.

Por tanto, el objetivo de este estudio fue valorar *in vitro* la capacidad que tienen los cartuchos con DFO incorporada para extraer aluminio del plasma, utilizando un modelo experimental con plasma bovino.

Material y métodos

Se utilizaron 11 cartuchos Clark Al/Fe Specific[®] con DFO incorporada. Los mismos, antes de ser utilizados, se lavaron con 1 a 1,5 litros de solución fisiológica conteniendo 5.000 unidades/l de heparina sódica. Si bien en este estudio *in vitro* la esterilización no era necesaria, dos cartuchos fueron esterilizados en autoclave a 121 °C durante 30 minutos con calor húmedo, según las pautas aconsejadas por el fabricante, con objeto de valorar si este procedimiento inducía algún cambio en el rendimiento del cartucho.

Se utilizó sangre de vaca, obtenida mediante punción yugular y anticoagulada con heparina sódica a dosis de 20 unidades/ml. La sangre fue transferida a bolsas de transfusión y centrifugada a 900 G durante 10 minutos para separar el plasma. Este último se conservó en nevera a 4 °C. Durante los experimentos

se elevó su temperatura, manteniéndola entre 35 y 37°C, mediante la utilización de un baño termostático. Durante el estudio se midió el pH plasmático, que presentó oscilaciones espontáneas entre 7,38 y 7,40.

La concentración de aluminio plasmático se incrementó mediante la adición de 150 µg/l de aluminio, obtenido de una solución estándar de aluminio de 1 g/l (Al(NO₃)₃ en HNO₃ al 5 %..

El estudio se llevó a cabo en dos etapas.

Primera etapa: Estudio de las variaciones en la concentración de aluminio plasmático durante experimentos de paso único

Se perfundió un litro de plasma a través del cartucho utilizando un flujo de 100 ml/min durante 10 minutos. Tras la perfusión, el plasma fue recogido en un recipiente colector (fig. 1).

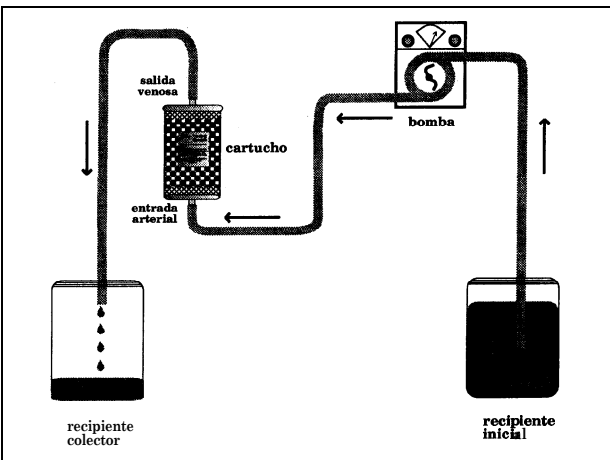


Fig. 1.-Esquema del experimento de paso único.

Se determinó la concentración de aluminio en plasma antes de la perfusión (aluminio basal) y al final de la misma (aluminio final). Además, a los 3, 6 y 9 minutos se obtuvieron muestras para la cuantificación de aluminio de la tubuladura situada de forma distal al cartucho. El experimento se repitió dos veces, utilizando un nuevo cartucho en cada ocasión.

Segunda etapa: Estudio de las variaciones en la concentración de aluminio plasmático durante experimentos de recirculación

Con objeto de simular una hemoperfusión, se perfundió 1 litro de plasma a través de un circuito cerrado,

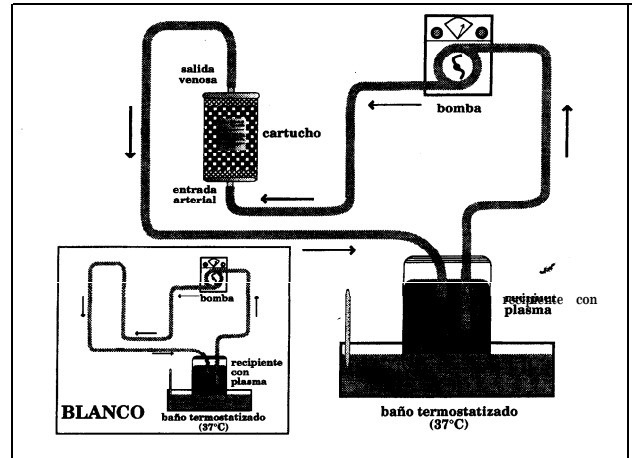


Fig. 2.-Esquema de la hemoperfusión experimental, con recirculación de plasma intoxicado con aluminio durante 105 minutos a 60 y 720 ml/min. El recuadro pequeño corresponde al diseño del experimento blanco.

do, tal cual se esquematiza en la figura 2. El plasma procedente del recipiente colector se bombeó hacia el cartucho por una «vía arterial» para, después de perfundirlo en sentido ascendente, volver al recipiente por una «vía venosa». El plasma fue impulsado por una bomba peristáltica tipo Bellco® BL 759 B ubicada proximalmente al cartucho durante 105 minutos. Durante este período, el litro de plasma perfundió el cartucho un número de veces similar al que circularía el volumen plasmático total de un paciente en una hemodiálisis-hemoperfusión de cuatro horas de duración.

El experimento se repitió 8 veces, y se utilizó un nuevo cartucho en cada ocasión; 4 de los experimentos se realizaron con una velocidad de flujo de 60 ml/min y los otros 4 con una velocidad de 120 ml/min.

Se midieron las concentraciones de aluminio y hierro (Fe) en el plasma del recipiente antes de comenzar y al finalizar cada experiencia. Además, a los 30, 60 y 90 minutos se obtuvieron muestras de la «vía venosa» para determinar aluminio. El plasma con aluminio fue reutilizado en cada nuevo experimento.

Para descartar posibles contaminaciones y como control, se realizaron tres experimentos «blanco» en tres sesiones de recirculación a 120 ml/min sin interponer el cartucho en el circuito (fig. 2). Los mismos se realizaron después del octavo experimento con cartucho.

Con objeto de conocer la concentración de aluminio del carbón activado se determinó el aluminio de una muestra de 0,500 g de carbón activado proveniente de un cartucho no utilizado que contenía 9,970 g de carbón. La muestra de carbón activado se

colocó en un reactor de teflón a alta presión con 5 ml de ácido sulfúrico al 40 % (calidad reactivo analítico Merck) y se mantuvo en estufa a 100 °C durante 5 horas. Mediante este procedimiento, el ácido sulfúrico extrae el aluminio del carbón. El líquido obtenido se llevó a 100 ml con agua ultrapura. Se realizó un blanco con el mismo procedimiento, pero sin añadir la muestra de carbón.

El aluminio fue cuantificado tanto en plasma como en esta solución mediante espectrometría de absorción atómica con horno de grafito utilizando un espectrómetro modelo Zeeman-3030, horno de grafito modelo HGA-600, muestreador automático modelo AS-60, todos Perkin Elmer®. Durante la extracción y el procesamiento de las muestras se tomaron todas las precauciones para evitar la contaminación de las mismas con métodos anteriormente descritos¹⁹.

Las determinaciones de Fe plasmático, la capacidad total de fijación de la transferrina y el porcentaje de saturación de la misma fueron realizadas con métodos colorimétricos estándar. Las dos etapas del estudio fueron realizadas una a continuación de la otra, con una duración total de 9 días.

Los cálculos estadísticos fueron realizados mediante la «t» de Student para datos emparejados y poblaciones independientes con un soporte informático Systat 5.2 para Macintosh.

Resultados

En los dos experimentos de paso único la concentración de aluminio del plasma aumentó tras su paso por el cartucho: aluminio inicial, $108,9 \pm 15,27 \mu\text{g/l}$; aluminio final, $140,4 \pm 5,09 \mu\text{g/l}$ (NS).

En los experimentos de recirculación, el aluminio plasmático se incrementó progresivamente a lo largo de cada uno. Con flujos de 60 ml/min, la media de concentración de aluminio al final fue significativamente superior a la media de la concentración de aluminio al inicio: $270,2 \pm 53,9 \mu\text{g/l}$ vs. $235,7 \pm 47,5 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,003$) (fig. 3). Con flujos de 120 ml/min, las diferencias entre aluminio inicial y final también fueron significativas: aluminio inicial, $155,6 \pm 27,4 \mu\text{g/l}$, vs. aluminio final, $191,7 \pm 21,5 \mu\text{g/l}$ ($p = 0,007$) (fig. 3).

En los experimentos blanco, en los que no se utilizó cartucho, las medias de las concentraciones iniciales y finales de aluminio en plasma no variaron de forma significativa: aluminio inicial, $164,6 \pm 2,7 \mu\text{g/l}$ vs. aluminio final, $164,7 \pm 3,5 \mu\text{g/l}$ (NS) (fig. 3).

Como puede observarse en las figuras 4a y 4b, en las que se numeran y detallan los experimentos, la concentración de aluminio inicial en cada uno de ellos fue superior a la cifra encontrada en el experi-

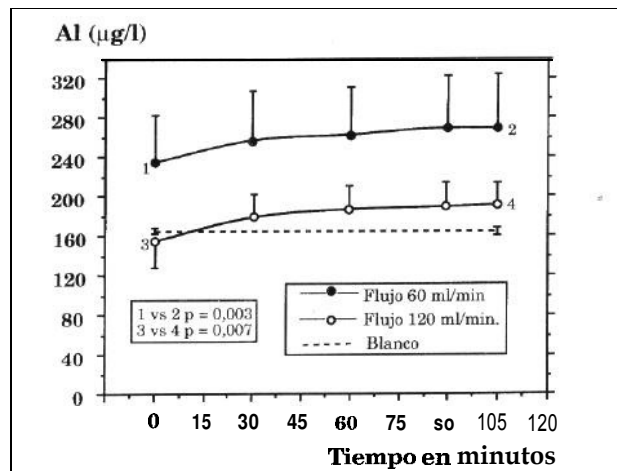


Fig. 3.—Concentración de aluminio plasmático durante la recirculación a flujos de 60 y 120 ml/min. (Medias \pm desviación estándar.)

mento previo. Este incremento fue debido a que el plasma fue reutilizado y la ganancia de aluminio del mismo fue incrementando la concentración de aluminio (tabla I). Para evitar concentraciones de aluminio superiores a 350 $\mu\text{g/l}$, al final del segundo y del séptimo experimento el plasma utilizado se diluyó con plasma fresco sin aluminio (tabla I).

Tabla I. Concentración de aluminio plasmático inicial y final

	Número del experimento	Concentración de Al inicial ($\mu\text{g/l}$)	Concentración de Al final ($\mu\text{g/l}$)
120 ml/min.	1. ^o	132,9	182,4
	2. ^o	186,0	216,3
	3. ^o	147,9	176,4
	8. ^o *	126,6	154,8
60 ml/min.	4. ^o	191,4	214,8
	5. ^o	207,3	244,8
	6. ^o	246,3	281,1
	7. ^o *	298,0	340,0

* Cartucho esterilizado.

Los dos últimos experimentos se realizaron con los dos cartuchos previamente esterilizados. El aumento de aluminio plasmático fue similar al observado en los experimentos en los que los cartuchos no fueron esterilizados (tabla I).

La extracción de aluminio del carbón activado del cartucho fue de 691,76 $\mu\text{g/g}$. La extracción de aluminio en el experimento «blanco» fue despreciable ($<10 \mu\text{g/g}$).

Los valores de Fe plasmático y la capacidad de fijación total de la transferrina estuvieron dentro de valores normales para los bovinos y no hubo variaciones significativas tras la hemoperfusión (tabla II).

Tabla II. Medias y desviaciones estándar de la concentración de hierro plasmático y porcentaje de saturación de la transferrina

	Flujo ml/min	Pre-hemoperfusión	Post-hemoperfusión
Fe (ug/dl)	120	93,3 ± 2,1	95,3 ± 2,8
	60	95,3 ± 1,5	93,7 ± 1,5
Porcentaje de saturación de la transferrina	120	34,1 ± 1,5	33,9 ± 1,1
	60	34,2 ± 2,2	33,7 ± 0,9

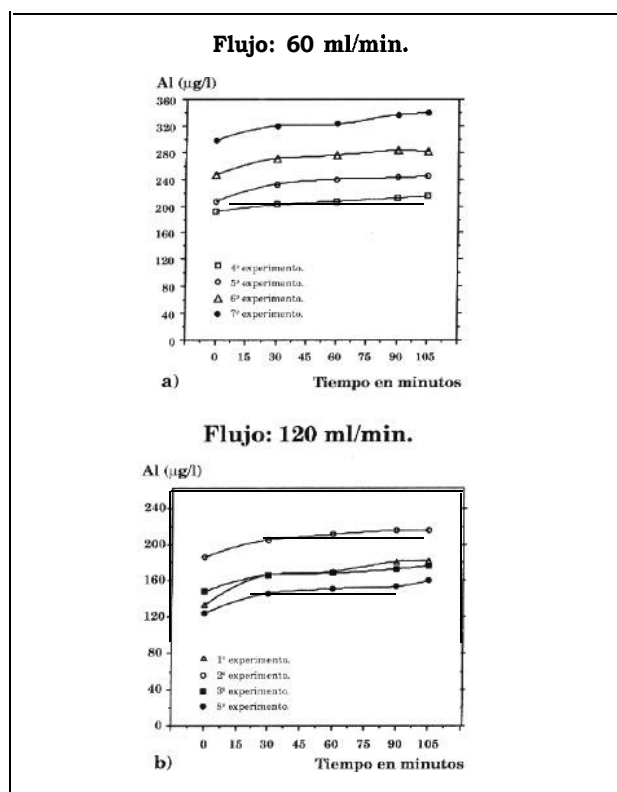
Discusión

Aunque la intoxicación por aluminio sigue siendo un problema importante para los pacientes en diálisis que la padecen, está disminuyendo gracias al eficaz control de las fuentes de exposición ²⁶.

Cuando es necesario tratar a pacientes intoxicados con este metal, nos enfrentamos a importantes limitaciones debido a que la transferencia de aluminio durante la diálisis está limitada por la formación de complejos aluminio-proteínas plasmáticas, de alto peso molecular; por lo tanto, no ultrafiltrables. Debido a este hecho, solamente de un 5 a 10 % del aluminio plasmático es ultrafiltrable y, por lo tanto, dializable. Por este motivo, la obtención de gradientes que permitan una transferencia entre el aluminio plasmático y el del baño de diálisis son difíciles de conseguir y, aun con elevaciones importantes de aluminio sérico total, éstos resultan escasos y clínicamente irrelevantes ^{16,27}.

La administración de DFO moviliza el aluminio que se encuentra en los tejidos y también el aluminio que está unido a las proteínas plasmáticas, formando un complejo DFO-aluminio de bajo peso molecular y, por lo tanto, ultrafiltrable ^{2,28}. De esta manera, el porcentaje de aluminio plasmático ultrafiltrable supera ese 10 %, y los gradientes obtenidos entre el plasma y el baño permiten una aceptable eliminación del metal durante cada diálisis ¹⁶.

Sin embargo, el uso de la DFO tiene efectos secundarios ⁸⁻¹² y además el complejo DFO-aluminio no se elimina totalmente durante la primera diálisis después de la administración del quelante ²⁹, permaneciendo el paciente con aluminemias lo suficientemente elevadas como para permitir una potencial redistribución del aluminio hacia parénquimas a los



Figs. 4.a y 4b.-Concentraciones de aluminio plasmático durante los 105 minutos de recirculación. Cada curva representa un experimento nuevo.

que podría afectar ¹². Por estas razones, en los últimos años se ha tratado de disminuir al mínimo la dosis de DFO utilizada ² y de sacar el máximo partido de las distintas técnicas de diálisis disponibles con objeto de poder eliminar mayores cantidades de aluminio ultrafiltrable.

En el intento de aumentar la eliminación de aluminio en los pacientes tratados con DFO se han utilizado membranas de alta permeabilidad, siendo los resultados contradictorios. Mientras hay autores que encuentran una mayor eliminación con estas membranas que con cuprofán ^{16,30}, otros no encuentran diferencias ³¹. Nosotros hemos encontrado que, utilizando DFO, las membranas de alta permeabilidad logran eliminar mayores cantidades de aluminio que las de cuprofán ¹⁶.

Otra forma de aumentar la eliminación del complejo DFO-aluminio es utilizar la capacidad que posee el carbón activado para absorberlo ²². Usando un sistema en serie de dializador con un cartucho de carbón activado, se puede eliminar mayor cantidad de DFO-aluminio que si se utiliza solamente un dializador ²². Sin embargo, la relación entre costos y beneficios hace que esta técnica se reserve para algu-

nos casos de pacientes con intoxicación sintomática, en los que pequeñas diferencias a favor de una eliminación más rápida del metal estarían justificadas ^{18, 22}.

De cualquier forma, sea cual sea la técnica de diálisis usada, hasta ahora todas han precisado de la administración de DFO para aumentar la cantidad de aluminio ultrafiltrable, con lo que el paciente se ve expuesto a los efectos adversos del quelante.

El desarrollo de cartuchos quelantes que contienen DFO activa en su interior, ya sean de fibra hueca sin carbón activado³² o como el cartucho utilizado en este estudio, que es un hemoperfusor que contiene DFO atrapada en una malla de hidrogel heparina que recubre al carbón activado, tendría como ventaja fundamental eliminar el exceso de aluminio sin necesidad de administrar el fármaco, evitando así los efectos secundarios de la DFO.

Su eficacia dependería de la capacidad para extraer el aluminio libre y el que está unido a transferrina y a otras proteínas de elevado peso molecular, dado que si sólo fuese capaz de extraer la pequeña fracción de aluminio ultrafiltrable que habitualmente hay en el suero, esto no ofrecería ninguna ventaja comparado con cualquier tipo de membrana de diálisis.

En este estudio realizado *in vitro*, pero con plasma y simulando una hemoperfusión, no pudimos demostrar que los cartuchos utilizados eliminaran el aluminio del plasma; por el contrario, se observó un incremento significativo en la media de aluminio plasmático final comparado con la media inicial. Teniendo en cuenta que no se observó ningún cambio significativo en la concentración de aluminio plasmático en los experimentos blanco (que no contenían el cartucho en el circuito) y que el carbón del único cartucho analizado poseía cantidades elevadas del metal, se podría especular que las proteínas plasmáticas que transportan el aluminio no liberan a éste hacia la DFO del cartucho, sino que, por el contrario, estas proteínas a su paso por el cartucho serían capaces de extraer aluminio del mismo, probablemente del carbón activado.

Los estudios previos realizados con este nuevo tipo de cartucho han valorado su eficacia *in vitro* utilizando soluciones acuosas de aluminio, al igual que otros trabajos previos en los que la DFO no estaba en el cartucho, pero sí en la solución acuosa que se perfundía como ejemplo de diálisis-hemoperfusión. Si se emplean este tipo de soluciones no se cuenta con la capacidad de unión del aluminio a la transferrina y se consigue mayor aclaramiento de aluminio del que observaríamos *in vivo*^{18,21}. Por esta razón, al valorar una técnica desarrollada para eliminar aluminio debe tenerse siempre en cuenta que este modelo no sería extrapolable al paciente, dado que *in vivo*, el 90 % del aluminio está unido a las proteínas plasmáticas.

El plasma bovino utilizado en este estudio representaría una alternativa válida al plasma humano dadas sus similitudes ³³. La utilización de este último no sería posible, dado que la sangre de la que podríamos disponer sería aquella no utilizada por el banco de sangre, no válida para este estudio porque se extrae con citrato. Por lo tanto, se deberían extraer a donantes, específicamente para el estudio, volúmenes importantes de sangre heparinizada, hecho éticamente inaceptable.

Estudios realizados con cartuchos de carbón activado utilizados en el tratamiento de aguas para diálisis domiciliaria han encontrado cantidades importantes de aluminio en la composición del carbón, en mayor o menor cantidad según el fabricante. Todos los cartuchos estudiados fueron capaces de eliminar aluminio hacia el agua que los atravesaba, demostrando que el carbón activado puede desprender aluminio en cantidades tales que los autores recomiendan que estos filtros se coloquen proximalmente a un sistema de ósmosis inversa ^{34, 35}.

En un intento de explicar la falta de eficacia de los cartuchos valorados en este estudio, se puede plantear que el escaso tiempo de residencia del plasma en el interior del cartucho parece insuficiente para permitir que la DFO desplace al aluminio y al Fe de su unión a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, debido a la presencia de proteínas plasmáticas, sobre todo transferrina con una normal saturación con Fe, este tiempo de residencia sería suficiente como para permitir que éstas extraigan aluminio desde el carbón. Si bien el tiempo de contacto del plasma con el carbón es la mitad en el caso de flujos de 120 ml/min comparados con 60 ml/min, en el primer caso el número de pasos a través del cartucho es del doble, lo que explicaría la falta de correlación entre el flujo y el incremento de aluminio en plasma.

Los procesos de polimerización para construir la malla y la esterilización no afectan la actividad de la DFO (datos de fabricante), pero debe recordarse que la DFO es un ácido trihidroxámico que después de ser hidratado podría perder su actividad a temperatura ambiente y que podría verse afectada en su estabilidad por las altas temperaturas de esterilización que requiere el cartucho.

No se descarta que en el interior del cartucho se haya podido formar el complejo DFO-aluminio, pero existe la posibilidad de que la capacidad quelante de la DFO contenida en el cartucho pueda haberse visto disminuida por la cantidad de aluminio que posee el carbón.

La falta de variación en el Fe plasmático observada en todos los experimentos descarta que este metal se haya unido con la DFO, impidiendo la formación del complejo DFO-aluminio.

Si bien en los escasos pacientes que se ha utilizado este cartucho se refiere su posible eficacia, en estos trabajos (no publicados) la eliminación de aluminio fue valorada por métodos indirectos no válidos para este tipo de estudios, como son la medida del aluminio sérico en estos pacientes antes y después de períodos variables de la utilización del cartucho, sin llegar en ningún caso a conocer ni calcular la cantidad de aluminio eliminada. La mejoría observada en los parámetros hematológicos referidos en dichos estudios preliminares también pueden obtenerse con una hemodiálisis convencional adecuada y eficaz.

En resumen, este nuevo tipo de hemoperfusores que poseen DFO incorporada en una malla de hidrogel-heparina no demostraron capacidad para extraer aluminio desde plasma bovino; por el contrario, la concentración de aluminio se incrementó de manera significativa cuando el plasma recirculó a través del cartucho.

El aumento en el aluminio plasmático tras la utilización de este cartucho podría deberse a la liberación del aluminio contenido en el carbón activado, atraído por la alta afinidad que por este metal poseen algunas proteínas plasmáticas, sobre todo la transferrina.

Por ello, si bien la concepción de un cartucho de estas características parece atractiva y de gran utilidad en el tratamiento de la intoxicación aluminica, dado que evitaría la administración intravenosa o intramuscular de DFO, los resultados obtenidos en este trabajo hacen necesaria la realización de otros ensayos *in vitro* e *in vivo* antes de su utilización.

Agradecimientos

Al Dr. Fernando San Román, al Centro de Transfusiones del Principado de Asturias y al Dr. José Manuel Ramos Romero por su colaboración técnica. Este trabajo ha recibido subvención parcial de FIS 93/0239 de la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo y del Instituto de Cooperación Iberoamericana (1993/1994).

Bibliografía

- Ackrill P, Ralston AJ, Day JP y Hodge KC: Successful removal of aluminium from patients with dialysis encephalopathy. *The Lancet* 2:692-693, 1980.
- Ackrill P y Dav IP: The use of desferrioxamine in dialysis-associated aluminium disease. *Contrib Nephrol*. Ed. Basel Karge, vol. 102, pp. 125-134, 1993.
- Ackrill P, Ralston AJ y Day PJ: Role of desferrioxamine in the treatment of dialysis encephalopathy. *Kidney Int* 29 (S 18):S104-S107, 1986.
- Milne FJ, Sharfe B, Bell P y Meyers AM: The effect of low aluminium water and desferrioxamine on the outcome of dialysis encephalopathy. *Clin Nephrol* 20:202-207, 1983.
- Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Coleman M, Ross D y Llach F: Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum-associated bone disease. *Kidney Int* 35:1371-1378, 1989.
- Tielemans C, Collarts F, Wens R, Smeyers-Verbeeke J, Van Hooff I, Dratwa M y Verbeelen D: Improvement of anemia with deferoxamine in hemodialysis patients with aluminum-induced bone disease. *Clin Nephrol* 24:237-241, 1985.
- Andress DL, Nebeker HG, Ött SM, Endres DB, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Coburn IW y Sherrard DI: Bone histologic response to deferoxamine in aluminum-related bone disease. *Kidney Int* 31 :1344- 1350, 1987.
- Cases A, Kelly J, Sabater F, Torras A, Griñó MC, López-Pedret J y Revert L: Ocular and auditory toxicity in hemodialyzed patients receiving desferrioxamine. *Nephron* 56:19-23, 1990.
- Bolaert JR, Van Landuyt HW y Valcke YJ: The role of iron overload in Yersinia enterocolitica and Yersinia Pseudotuberculosis bacteraemia in hemodialysis. *J Infect Dis* 156:384-387, 1987.
- Bolaert JR, Fenves AZ y Coburn JW: Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: report of an international registry. *Am J Kidney Dis* Dec 18(6), pp. 660-667, 1991.
- Pengloan J, Dantal J, Rossazza C, Abazza M y Nivet H: Ocular toxicity after a single dose of desferrioxamine in 2 hemodialyzed patients. *Nephron* 46:21 1-21 2, 1987.
- Mc Carley J y Sorokin MI: Exacerbation of aluminium encephalopathy after treatment with desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 4:11 O-114, 1989.
- Douthat W, Fernández Martín IL, Mouzo R, Cago E y Cannata JB: Efectos de diferentes formas de administración de desferrioxamina sobre la eliminación de aluminio. (Abst.) *Nefrología* 12 (2):102, 1992.
- Aarseth HP y Ganss R: Removal of chelated aluminium during haemodialysis using polysulfone high-flux dialysers. *Nephrol Dial Transplant* 5:942-944, 1990.
- Malberti F, Surian M, Colussi G, Poggio F, Minoia C y Salvadeo A: Desferrioxamine induced aluminium removal in haemodialysis: comparison of different membranes. En: *Aluminum and Other Elements in Renal Disease*. Taylor A, ed. Bailliere Tindall, London, pp. 203-208, 1986.
- Cannata JB: Tratamiento de la intoxicación aluminica: limitaciones de los estudios sobre movilización de aluminio. *Nefrología* 13(3):119- 122, 1993.
- Delmer J, Weerts C, Lewis-Finch J, Windus D y Slatopolsky E: Accelerated removal of deferoxamine mesylate-chelated aluminum by charcoal hemoperfusion in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 13(4):308-311, 1989.
- Chang TMS y Barre P: Effect of desferrioxamine on removal of aluminum and iron by coated charcoal haemoperfusion and haemodialysis. *The Lancet*, 2:1051- 1053, 1983.
- Luciani L, Rovelli E, Colleoni N, Benucci M y D'Amico G: Haemoperfusion combined to haemodialysis versus standard haemodialysis after intravenous desferrioxamine infusion in aluminium overloaded haemodialysis patients. En: *Aluminum and Other Elements in Renal Disease*. Taylor A, ed. Bailliere Tindall, London, pp. 209-211, 1986.
- Vasilakakis DM, D'Haese PC, Lamberts LV, Lemoniatou E, Panagiotis ND y De Broe ME: Removal of aluminexamine and ferrioxamine by charcoal hemoperfusion and hemodialysis. *Kidney Int* 41:1400-1407, 1992.
- UcCarthy JT, Milliner DS, Schmidt DF, Schniepp BJ, Kurtz SB y Johnson WJ: Deferoxamine and coated charcoal hemoperfusion remove aluminum in dialysis patients. *Kidney Int* 34:804-808, 1988.
- Weiss LG, Danielson BO, Fellström B y Wikström B: Aluminum removal with hemodialysis, hemofiltration and charcoal hemoperfusion in uremic patients after desferrioxamine infusion. *Nephron* 51:3325-329, 1989.

23. Valentijn RM: Aluminum removal: AN69-S membrane versus a combined cuprophane and charcoal filter. *Kidney Int* 33 (Suppl. 24):S-171, 1988.
24. Weiss LG: Clinical aspects and applications of hemofiltration. *Scand J Urol Nephrol* (suppl.) 11 8:1-64, 1989.
25. Cannata JB, Reguera Alvarez MR, Fernández Soto I, Cuesta MV, Noval Vallina A y Sanz Medel A: Consideraciones metodológicas sobre recogida y almacenamiento de muestras para determinación de aluminio. *Nefrología* 3:35-39, 1986.
26. Cannata JB: Utilidad de la desferrioxamina en el diagnóstico y en el tratamiento de la intoxicación aluminica. *Nefrología* 12(4):295-301, 1992.
27. Pérez Parajón J, Blanco González E, Cannata JB y Sanz Medel A: A critical appraisal of the speciation of aluminium in serum by ultrafiltration. *Trace Elem Med* 6(1):41-46, 1989.
28. García Alonso JI, López García A, Pérez Parajón J, Blanco González E, Sanz Medel A y Cannata JB: High performance liquid chromatography methods for studying protein binding of aluminium in human serum in the absence and in the presence of desferrioxamine. *Clinica Chimica Acta* 189:69-80, 1990.
29. Canavese C, Gurioli L, D'Amicone M, Cardelli R, Caligaris F, Bongiorno P, Arnaud A, Matiello G y Marchiori M: Kinetics of aluminioxamine and feroxamine chelates in dialysis patients. *Nephron* 60:41 1-41 7, 1992.
30. Molitoris BA, Alfrey AC, Alfrey PS y Miller NL: Rapid removal of DFO-chelated aluminum during hemodialysis using polysulfone dialyzers. *Kidney Int* 34:98-101, 1988.
31. Muirhead N, Hollomby DJ, Leung FY y cok.: Removal of aluminum during hemodialysis: effect of different dialyzer membranes. *Am J Kidney Dis* 8:51-55, 1986.
32. Anthon S, Anbrus CM, Kohli R, Min I, Anthon R, Stadler A, Stadler I y Vladutui A: Treatment of aluminium (Al) toxicity with a desferrioxamine (DFO) chelating cartridge. (Abst.) *JASN* 4(3):331, 1993.
33. Kolb E En: *Fisiología Veterinaria*. Ed. Acribia. Vol. 1:434-451, 1986.
34. Jourdan JL, Maingourd C, Meguin C, Nivet H, Martin C y Moulier M-C: Libération possible d'aluminium a partir des filtres de charbon actif utilisés pour l'hémodialyse a domicile. *Néphrologie* 4:153-156, 1986.
35. Delavaud P, Pineau A y Allard B: Removing aluminum from water for hemodialysis: effect of activated carbon. *Trace Elem Med* 10(1):44-47, 1993.