

Tratamiento con desferrioxamina en 2 pacientes con osteodistrofia fracturante y encefalopatía por hemodiálisis

A. de Miguel Donderis, J. A. Traver Aguilar, D. Sanz Guajardo, J. Botella García *

Resumen

Se describen dos casos con demencia dialítica y osteodistrofia fracturante tratados con desferrioxamina, que se han recuperado de ambas alteraciones: la del sistema nervioso central y la ósea.

Treatment with desferrioxamine in 2 patients with fracturing osteodystrophy and dialysis encephalopathy

There occur two cases with dialysis dementia and fracturing osteodystrophy treated with desferrioxamine who recovered in the both aspects: central nervous system and bone system.

Introducción

En el año 1971, Parsons y cols. (1) descubrieron, por vez primera, la presencia de aluminio (Al) en los huesos de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), señalando, asimismo, la existencia de una relación directa entre el número de años en hemodiálisis y los niveles de Al. Este hecho fue ignorado por los autores que entonces trabajaban sobre la osteodistrofia renal, hasta que se publicó un trabajo de Thurston y cols. (2) en el que se objetivaba, mediante experimentación animal, que el Al «per se» no tenía efecto tóxico en el hueso cuando los niveles de fósforo sérico eran normales.

Alfrey y cols., en 1972 (3), describen inicialmente el cuadro anatomoclínico de la encefalopatía por hemodiálisis (EH), a propósito de 5 casos personales, no sufriendo hasta la actualidad grandes cambios, pero desconociendo su etiopatogenia hasta que, en 1976, este mismo grupo (4) demuestra que en los pacientes con EH el Al está depositado en la sustancia gris cerebral. Esta publicación revive el interés por la supuesta

relación Al-OF al señalar, asimismo, que la mayoría de los pacientes con EH tenía osteodistrofia fracturante (OF).

Pero, para establecer la responsabilidad del aluminio, era necesario comparar los niveles tisulares de Al, determinados en grupos suficientemente grandes de pacientes en hemodiálisis con y sin encefalopatía, con el mismo esquema de diálisis. En 1980, Alfrey y cols. (5) publican un estudio lo suficientemente significativo numéricamente, como para confirmar que los niveles de Al tisulares eran más altos en aquellos pacientes en hemodiálisis con encefalopatía que en los que no la padecían.

Comienzan entonces a publicarse una serie de estudios epidemiológicos, que asocian la EH a un tipo de osteomalacia fracturante (OF) resistente a la vitamina D (6) y a una anemia microcítica e hipocroma no ferropénica (7), con los niveles de Al.

Asimismo, se ensayan diversas actitudes terapéuticas encaminadas a tratar la intoxicación aluminica, que van desde la introducción de la ósmosis inversa (como tratamiento del agua del baño de la hemodiálisis) (8) a la suspensión de la ingesta de geles de aluminio (9) o al uso de quelantes como el EDTA (10) o la desferrioxamina (11).

Presentamos a continuación los casos de 2 pacientes en los que el uso de la ósmosis inversa, la suspensión de la ingesta de geles de Al y el uso de la desferrioxamina durante 6 meses, ha supuesto un cambio notable en la historia natural de este síndrome.

Descripción de los casos

Paciente 1. J. F. G. Varón de 33 años, diagnosticado de IRT, secundaria a glomerulonefritis

* Instituto de Ciencias Neurológicas. Madrid.

membrano-proliferativa (GNMP) e incluido en programa de hemodiálisis desde mayo de 1975. Hasta mayo de 1982 se dializó con un baño cuya agua estaba únicamente sometida a la acción de filtros, siendo constante, aunque variable en la dosis, la ingesta de geles de Al.

En junio de 1981, comienza a presentar dolores óseos generalizados, apareciendo fracturas óseas espontáneas de variada localización: Costillas (fig. 1), pelvis y manos (fig. 2). Junto a los problemas locales y mecánicos de dichas fracturas, presentaba signos externos de debilidad muscular proximal, fundamentalmente de la cintura pélvica, que sobre todo le dificultaban la marcha (marcha de pingüino) y el enderezarse. Aparecieron también mioclonías y dispraxia, que iban acentuándose progresivamente, hasta llegar a presentar, tras una hemodiálisis, un episodio de convulsiones generalizadas. El EEG realizado entonces (fig. 3) mostraba un predominio de componentes lentos en todo el trazado y la presencia de complejos punta-onda. En este momento, tenía un hematocrito de 28 %, calcio 8,3 miligramos %, fósforo 7,6 mg. % y fosfatasa alcalina 478 U/l.

Paciente 2. R. P. H. Varón de 53 años, diagnosticado de IRT secundaria a glomerulonefritis crónica (GNC) e incluido en programa de hemodiálisis desde 1974.

Hasta mayo de 1982, se dializó con un baño cuya agua estaba únicamente sometida a la acción de filtros, siendo constante, aunque variable en la dosis, la ingesta de geles de Al.

En agosto de 1981, comienza a presentar do-

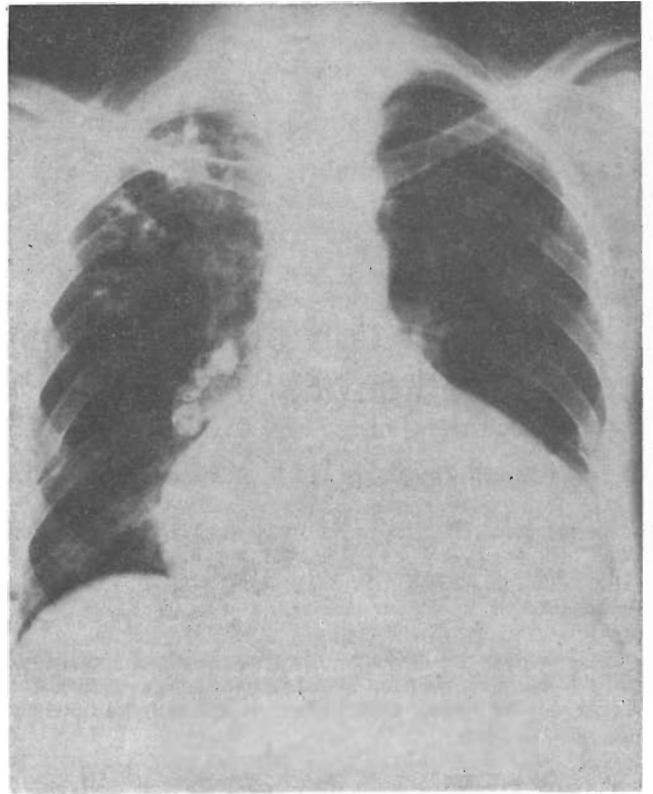


Fig. 1.

lores óseos generalizados, apareciendo fracturas óseas espontáneas en costillas (fig. 4) y en el cuello femoral izquierdo (fig. 5). Asimismo, presentaba debilidad muscular proximal de la cintura pélvica y miembros inferiores, junto a un importante deterioro de las funciones intelectuales y

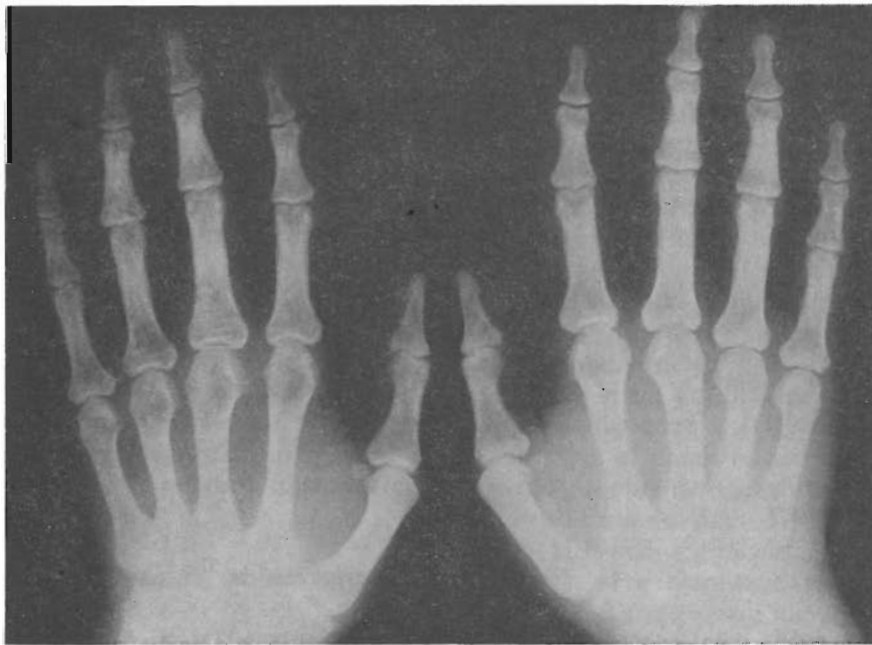


Fig. 2.

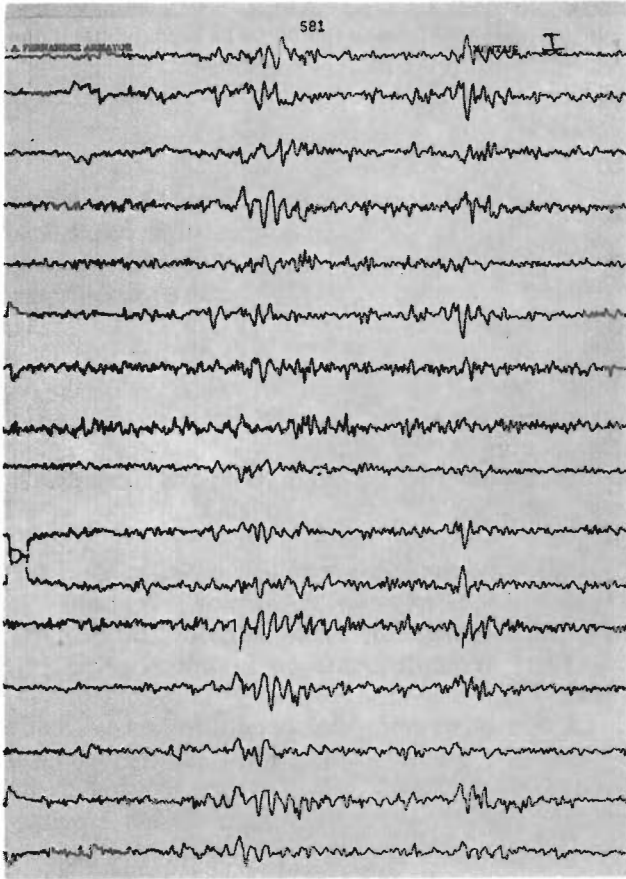


Fig. 3.

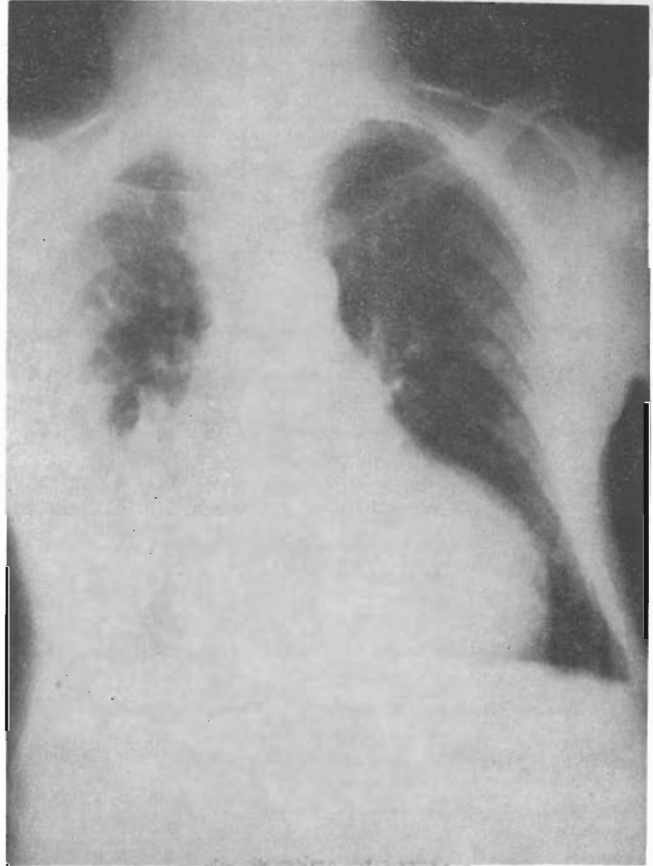


Fig. 4.



Fig. 5.

del comportamiento. Se realizó entonces un EEG (fig. 6), que mostraba un enlentecimiento generalizado de la electrogénesis cerebral. Su hema-

tocrito era de 25 %, calcio 7,4 mg %, fósforo 7 mg % y fosfatasa alcalina 251 U/l.

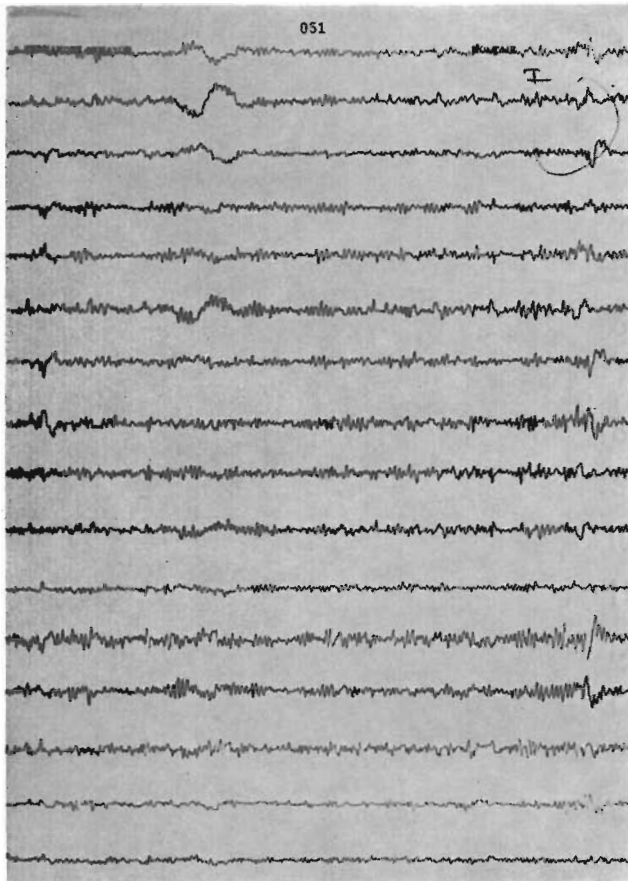


Fig. 6.

Evolución

Nos encontrábamos, pues, ante 2 pacientes cuyo cuadro clínico-analítico era superponible al producido por la intoxicación aluminica. Ante la gravedad y evolutividad del cuadro, se adoptaron las siguientes medidas:

1. Suspensión de la ingesta oral de geles de Al.
2. Tratamiento del agua del baño de hemodiálisis con ósmosis inversa.
3. Utilización de un quelante, para acelerar la eliminación del Al.

Ambos pacientes iniciaron, en julio de 1982, tratamiento con desferrioxamina, quelante ya previamente utilizado en la intoxicación por hierro (12) y recientemente en la intoxicación por Al (11, 13).

La administración del producto se realizó de la siguiente manera: 1 gramo de desferrioxamina diluido en 100 ml de suero fisiológico infundido en la línea arterial durante las 2 primeras horas de la hemodiálisis y en todas ellas.

En ninguno de los 2 casos se observaron efectos secundarios atribuibles al fármaco. Los signos y síntomas de dicho síndrome, presentes en nuestros 2 enfermos, fueron gradualmente resolviéndose: Se consolidaron las fracturas (figuras 7, 8 y 9), desapareció la miopatía proximal



Fig. 7.

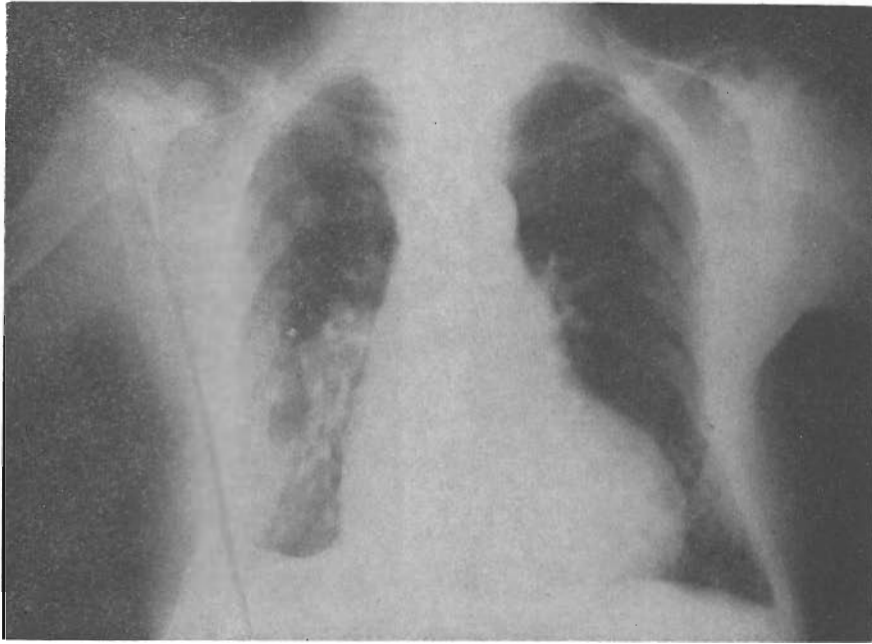


Fig. 8.



Fig. 9.

recuperando la deambulaci3n, se normalizaron las alteraciones neurol3gicas (figs. 10 y 11) y ps3-

quicas, mejoraron notablemente cualitativa y cuantitativamente las faneras (piel, u1as) y los hematocritos tuvieron un ascenso en la cifra media (cuadro I).

CUADRO I
Hematocritos

	<i>Antes</i>	<i>Despu3s</i>
J. F. G.	22	26
R. P. H.	25	34

Discusi3n

El dep3sito de aluminio (Al) en los tejidos produce fundamentalmente tres alteraciones de gradual aparici3n.

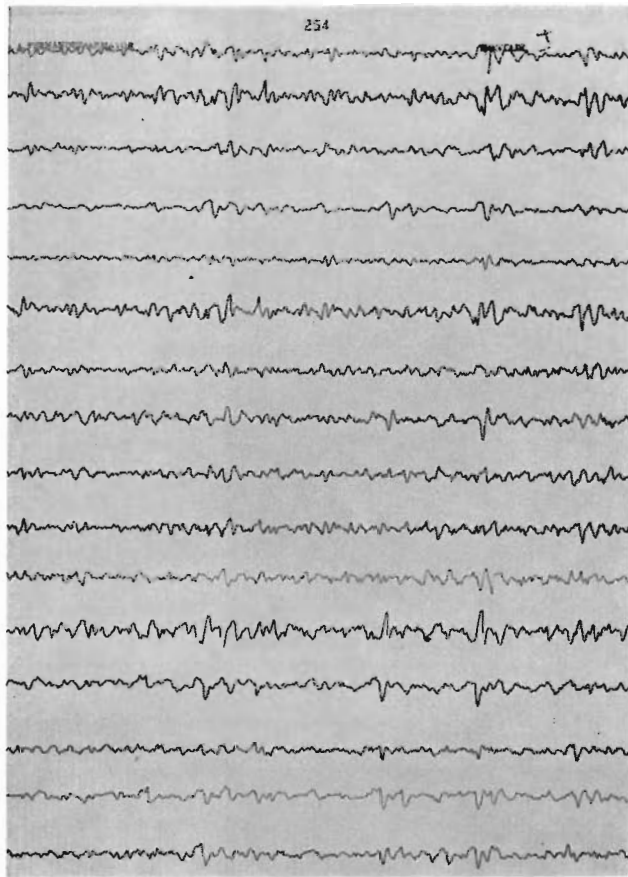


Fig. 10.

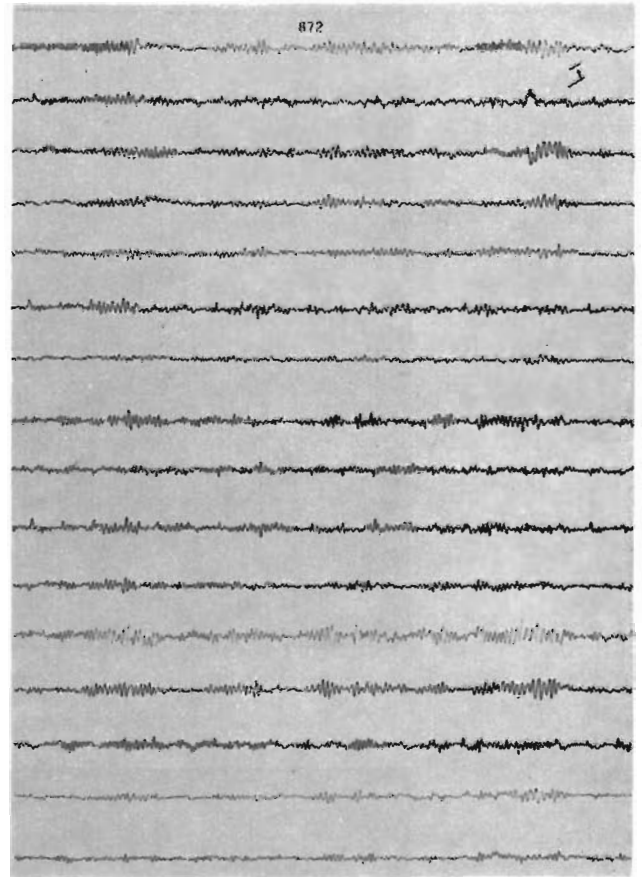


Fig. 11.

1. Anemia microcítica hipocrómica, no ferropénica, por depósito del Al en el hueso interfiriendo directamente la eritropoyesis (7, 14).
2. Osteomalacia fracturante resistente a la vitamina D y que se caracteriza por la presencia de fracturas óseas espontáneas debidas a un defecto en la mineralización (6).
3. Encefalopatía, cuadro clínico caracterizado por trastornos del lenguaje, de la conducta, mioclonías, dispraxia, convulsiones y con un EEG bastante típico, consistente en un enlentecimiento generalizado del trazado y en la aparición de complejos paroxísticos punta-onda.

La neurotoxicidad del Al se cree debida a la degeneración neurofibrilar que produce (4).

El hecho de que se piense que el Al es el responsable de este cuadro se fundamenta en los siguientes hechos:

- a) Se ha comprobado su depósito aumentado en los tejidos afectados (4, 13, 16).
- b) Se ha observado una mayor incidencia del cuadro cuando el líquido de diálisis contiene altas concentraciones de Al (4, 15, 16, 17).

- c) Se ha demostrado un acúmulo de Al en el hueso y en los tejidos de los pacientes hemodializados con líquido que contiene elevada concentración de Al (15, 16).
- d) El cuadro clínico puede mejorar después de anular la contaminación por Al (15, 18, 19).

No obstante, puede haber otros factores que modifiquen la absorción y retención del Al y que explicarían el hecho de que no todos los pacientes expuestos a la intoxicación por Al sufran sus efectos. Estos otros factores podrían ser la hormona paratiroidea (20) o la vitamina D, supuestamente relacionados mediante experimentación animal.

Una vez depositado el Al en los tejidos, su eliminación sólo es posible mediante la orina (trasplante renal funcionante), o utilizando un baño de diálisis pobre en aluminio (agua tratada con ósmosis inversa y/o resinas) o con un quelante (11, 13) que movilice el Al tisular y produzca un gradiente de concentración favorable contra un baño, previamente tratado, con baja concentración del Al.

Respecto a la ósmosis inversa, si bien es cierto que elimina muchas otras sustancias del agua

que podrían ser responsables de este síndrome, existen suficientes pruebas de que el Al está relacionado causalmente con el mismo y de que su eliminación es un requisito esencial.

Conclusiones

1. Existe una asociación, epidemiológicamente comprobada, entre la osteodistrofia fracturante (OF), la encefalopatía por hemodiálisis (EH) y la intoxicación por Al.
2. La eliminación del Al es un requisito esencial para la desaparición de dicho síndrome.
3. Dicha eliminación se consigue a tres niveles: Máxima disminución o suspensión de la ingesta oral de geles de Al; utilización de un baño de hemodiálisis cuya agua ha sido previamente tratada; y uso de un quelante como la desferrioxamina.
4. Durante el tratamiento con desferrioxamina, hemos observado, además, una mejoría cualitativa y cuantitativa en el pelo y uñas, un ascenso del hematocrito y una perfecta tolerancia al mismo, no presentando efectos indeseables ninguno de los 2 pacientes.

Bibliografía

1. Parsons, V.; Davies, C.; Goode, C. y cols.: Aluminium in bone from patients with renal failure. *Brit. Med. J.*, 4: 273-275, 1971.
2. Thurston, H.; Gilmore, G. R.; Swales, J. D.: Aluminium retention and toxicity in chronic renal failure. *Lancet* 1: 881-883, 1972.
3. Alfrey, A. C.; Mishell, J. J.; Burks, J. y cols.: Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic haemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Inter. Organs*, 18: 257-261, 1972.
4. Alfrey, A. C.; Le Gendre, G. R.; Kaehny, W. D.: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *N. Engl. J. Med.*, 294: 184-188, 1976.
5. Alfrey, A. C.; Hegg, A.; Craswell, P.: Metabolism and toxicity of aluminium in renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33: 1509-1516, 1980.
6. Parkinson, I. S.; Ward, M. K.; Feest, T. G.; Fawcett, R. W. P.; Kerr, D. N. S.: Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy: an epidemiological survey. *Lancet* 1: 406-409, 1979.
7. Shozt, A. I.; Winney, R. J.; Robson, J. S.: Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.*, 17: 226-233, 1980.
8. Davison, A. M.; Oli, H.; Walker, G. S.; Lewins, A. M.: Concentración de aluminio en el suministro de agua de diálisis y efecto del tratamiento del agua mediante ósmosis inversa. *The Lancet* (ed. esp.), vol. 2, núm. 2, 1983.
9. Fomnier, G.; Gaillard, J.-L.; Bourdon, R.; Drueke, T.: A propos d'un cas de fracture osseuse spontanée chez une patiente hemodialysée, probablement liée a la prise orale de gels d'alumine. *Nephrologie*, 2: 23-26, 1981.
10. Delavalle, F.; Richalet, B.; Malry, F.; Fies, D.: Le traitement par l'EDTA des encephalopathies «pseudo-dementielles» chez les hemodialyses. *Nouv. Presse Méd.*, 7: 941, 1977.
11. Ackrill, P.; Ralston, A. J.; Day, J. P.; Hodge, K. C.: Successful removal of aluminium from patient with dialysis encephalopathy. *Lancet*, 2: 692-693, 1980.
12. Baker, L. R. I.; Barnet, M. D.; Brojovic, B.; Cattell, W. R.; Ackrill, P.; Mc Alister, J.; Nimmon, C.: Hemosiderosis in a patient on regular hemodialysis treatment by desferrioxamine. *Clin. Nephrol.*, 6: 326-328, 1976.
13. Brown, J. D.; Ham, N. K.; Dawborn, K. J.; Xipell, M. J.: Treatment of dialysis osteomalacia with desferrioxamine. *The Lancet* ii: 343-345, 1982.
14. O'Hara, J. A.; Muznagahan, D. J.: Reversal of aluminium-induced hemodialysis anemia by a low-aluminium dialysate. *N. Engl. J. Med.*, 306: 654-656, 1982.
15. Flendring, J. A.; Kruis, H.; Das, H.: Aluminum and dialysis dementia (letter). *Lancet* 1: 1.235, 1976.
16. Mc Dermont, J. R.; Smith, A.; Ward, M. K.; Parkinson, T. S.; Kerr, D. N. S.: Brain aluminum concentration in dialysis encephalopathy. *Lancet* 1: 901-904, 1978.
17. Platts, M. M.; Good, G. C.; Hislop, J. S.: Composition of domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. *Br. Med. J.*, 2: 657-660, 1977.
18. Rozas, V. V.; Port, F. K.; Rutt, W. M.: Progressive dialysis encephalopathy from dialysate aluminum. *Arch. Int. Med.*, 138: 1.375-1.377, 1978.
19. Pierides, A. M.; Edwards, W. G. Jr.; Cullum, V. X. Jr.; Mc Call, J. T.; Ellis, H. A.: Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. *Kidney Inter.*, 18: 115-124, 1980.
20. Mayor, G. H.; Sprague, S. M.; Hourani, M. R. and cols.: Parathyroid hormone mediated aluminum deposition and egress in the rat. *Kidney Intern.*, 17: 40-44, 1980.