

Influencia de los factores ambientales y geográficos en los niveles de aluminio sérico de personas normales y dializadas

J. Viladoms, X. Cuevas, J. Torrents, E. Rius, C. García, M. Bach, J. Aubia, J. Masramón, J. Lloveras, M. Rodamilans, M. Llorach *

Resumen

La importancia del aluminio en los enfermos urémicos es de sobra conocida. Los factores ambientales, los quelantes del fósforo y, en algunos casos, el contenido de aluminio del agua del líquido de diálisis, son factores de notable influencia en la entrada al organismo humano y su depósito en diversos tejidos. El estudio de estas características en tres grupos de población distintos lleva a la conclusión de que en los urémicos su nivel en sangre es superior, aunque no dé manifestaciones clínicas, así como su mayor presencia en hombres que en mujeres y en no fumadores que en fumadores.

Influence of the ambiental and geographic factors in seric aluminium levels of normal and dialysated people

The importance of aluminium in uremic patients is only too well known. The atmospheric factors, the phosphate bindings and in some cases the aluminium content of the water of the dialysis liquid are all factors of notable influence in its entry into the human body and its deposit in different tissues. The study of these characteristics in three groups from different towns, brings us to the conclusion that in uremic patients the level of aluminium in the blood is higher, although it does not cause the appearance of clinical symptoms, and also its greater presence in males than in females and paradoxically higher in non-smokers than in smokers.

Introducción

En 1971, Parsons y cols. describieron la presencia de niveles altos de aluminio en el tejido óseo de los pacientes urémicos, lo que se interpretó entonces como un fenómeno de acumulación pasiva que no se asociaba a cambios fisiopatológicos. En 1976, Alfrey y cols. describieron la presencia de niveles altos de aluminio en el

tejido cerebral de enfermos urémicos afectados de demencia dialítica; es a partir de este momento cuando se despierta el interés por la toxicidad del aluminio. Desde entonces, numerosos autores han estudiado la presencia de aluminio en los tejidos a diferentes niveles, determinándose el contenido de aluminio en el suero mediante espectroscopia de absorción atómica, a nivel de microscopía óptica mediante tinciones histoquímicas específicas y a nivel estructural mediante microscopía electrónica. Todo ello, ha puesto de manifiesto el hecho indiscutible de que el aluminio se deposita en un gran número de órganos en los enfermos urémicos, sin que su presencia implique por sí misma alteraciones fisiopatológicas que desemboquen en la aparición de enfermedad clínica, sino que dependerá de la localización estructural específica de los depósitos de aluminio en cada tejido, la posibilidad de que éstos interactúen o no con procesos bioquímicos y produzcan o no enfermedad clínica. Actualmente, parece bien establecida la relación existente entre el acúmulo de aluminio en el cerebro y la aparición de demencia dialítica, así como la relación entre la osteomalacia en los enfermos en diálisis y los depósitos óseos de aluminio; mientras que no se ha conseguido establecer una relación clara entre el aumento del aluminio en los eritroblastos y la aparición de anemia hipocroma microcítica, así como tampoco existe una clara relación entre el contenido de aluminio del músculo esquelético y la aparición de miopatía proximal y muerte por parada cardíaca súbita en los casos de encefalopatía por diálisis.

La entrada del aluminio en el organismo se puede efectuar por diversas vías: 1) Por vía respiratoria, a partir del aluminio inhalado con el

* Servicio de Nefrología. Hospital de Nuestra Señora de la Esperanza. Barcelona.

polvo, lo que podría tener un especial interés en los individuos fumadores. 2) Por vía digestiva, a partir del contenido en aluminio de los alimentos, el agua y la ingestión de hidróxido de aluminio como quelante del fósforo. 3) Por último, por vía parenteral, a partir del contenido de aluminio del agua utilizada como componente del líquido de diálisis en los enfermos urémicos incluidos en un programa de diálisis.

Todo ello, unido a la dificultad intrínseca que comportan las técnicas de determinación del aluminio junto con la alta posibilidad de contaminación de la muestra en el momento de su recogida o en las posteriores manipulaciones, hace que creamos necesario evaluar la incidencia de todos los posibles factores, tanto ambientales como geográficos, en los niveles séricos de aluminio, tanto en la población sana como en los enfermos urémicos dializados.

Material y métodos

Procedimos a determinar el aluminio sérico en una población de 56 individuos, de los que 32 son pacientes urémicos, incluidos en programa de hemodiálisis, y 24 son personas sanas. El promedio de edad fue de 47,22 años, oscilando entre los 16 y los 72 años.

En el grupo de los pacientes urémicos, el promedio de edad fue de 46,12 años, oscilando entre los 17 y 69 años. El 81,8 % eran varones y el 18,18 % hembras. El tiempo promedio de permanencia en el programa de hemodiálisis fue de 41,81 meses, oscilando entre los 6 y los 108 meses. El 42,85 % eran fumadores con un consumo superior a 10 cigarrillos al día.

En el grupo de personas sanas, el promedio de edad fue de 31,84 años, oscilando entre los 22 y 71 años. El 48 % eran hembras y el 52 % varones. El 53,33 % eran fumadores con un consumo superior a 10 cigarrillos al día.

El grupo de pacientes urémicos seguía tratamiento de su insuficiencia renal crónica mediante la práctica de 3 sesiones semanales de hemodiálisis de 4 horas de duración cada una de ellas. Todos ellos llevaban un mínimo de 6 meses en programa de hemodiálisis en el momento de la determinación del aluminio sérico. El agua utilizada en la composición del dializado había sido previamente tratada mediante descalcificación y desionización por ósmosis inversa.

Estos dos grupos se distribuían en tres poblaciones de distintas características: una población urbana con más de 3 millones de habitantes (Barcelona), altamente industrializada y con un elevado índice de contaminación ambiental; una población intermedia con un censo de 150.000

habitantes (Tarragona), con un grado intermedio de industrialización y con un menor grado de contaminación ambiental; por último, una tercera población con un censo de 30.000 habitantes (Igalada), con escasa industrialización y con un bajo índice de contaminación.

La determinación del aluminio sérico se efectuó mediante espectroscopia de absorción atómica. La extracción de sangre se efectuó mediante jeringa de tres cuerpos, sin heparina; tras centrifugación, el suero fue almacenado en tubos de plástico y congelado a -20°C hasta la determinación del aluminio.

Resultados

En la figura 1, se comparan los distintos promedios de aluminio sérico en las tres poblacio-

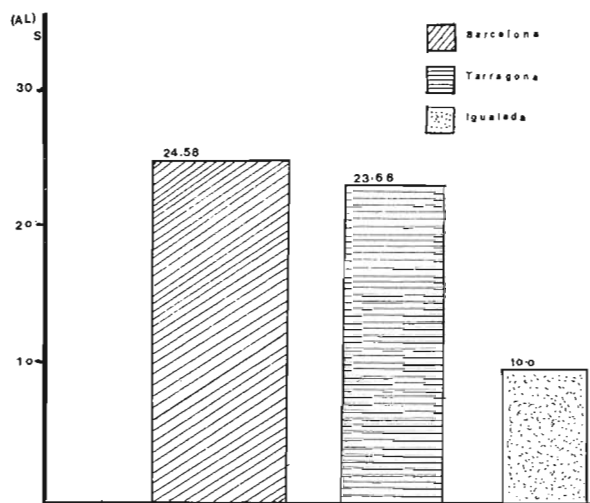


Fig. 1. Personas sanas.

nes anteriormente citadas, no existiendo diferencias pronunciadas entre los niveles séricos de aluminio en Barcelona y Tarragona, en personas sanas, mientras que llama la atención los bajos niveles de las personas sanas en Igualada. Lo que puede atribuirse a la escasa contaminación ambiental y al bajo contenido en aluminio de las aguas de dicha población.

En la figura 2, se comparan los niveles séricos de aluminio entre mujeres y varones sanos, siendo en estos últimos los niveles séricos de aluminio algo superiores en comparación con el grupo de mujeres sanas, hecho que constatamos pero para el que no tenemos ninguna explicación.

En la figura 3, comparamos los niveles séricos de aluminio en una población de fumadores sanos, frente a una población de no fumadores sanos. Paradójicamente, el grupo de los no fu-

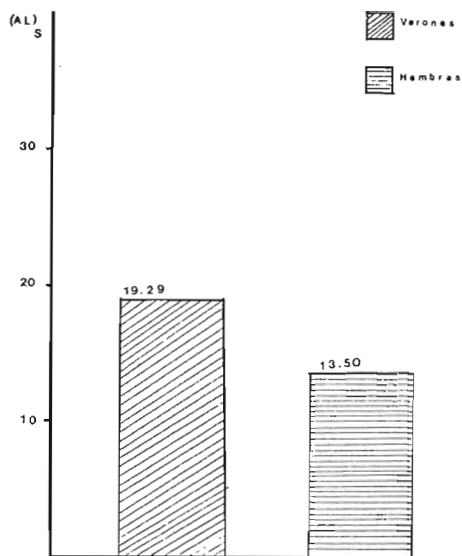


Fig. 2. Personas sanas.

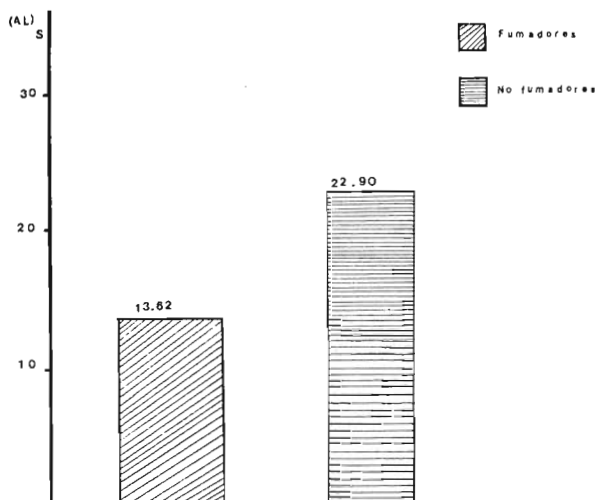


Fig. 3. Personas sanas.

madores presentó un promedio en la concentración de aluminio sérico algo superior al grupo de los fumadores, pero la valoración estadística no permite concluir diferencias para las que no tenemos ninguna explicación, ya que a nivel teórico era previsible objetivar el resultado contrario.

En la figura 4, se pone en evidencia que la concentración de aluminio sérico en los enfermos urémicos que siguen programa de hemodiálisis en Barcelona, es superior al grupo de enfermos que lo siguen en las poblaciones de Tarragona e Igualada, mientras que entre estas dos últimas apenas existen diferencias.

En la figura 5, vemos que el resultado comentado anteriormente en la figura 2, y obtenido al comparar el grupo de varones con el grupo de hembras sanas, se repite al efectuar dicha com-

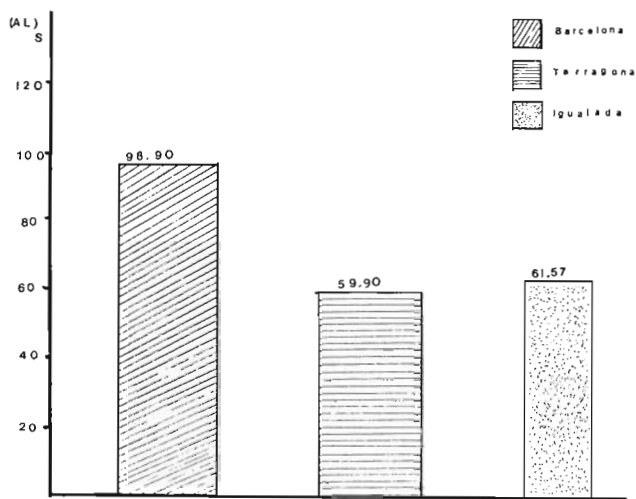


Fig. 4. Pacientes urémicos.

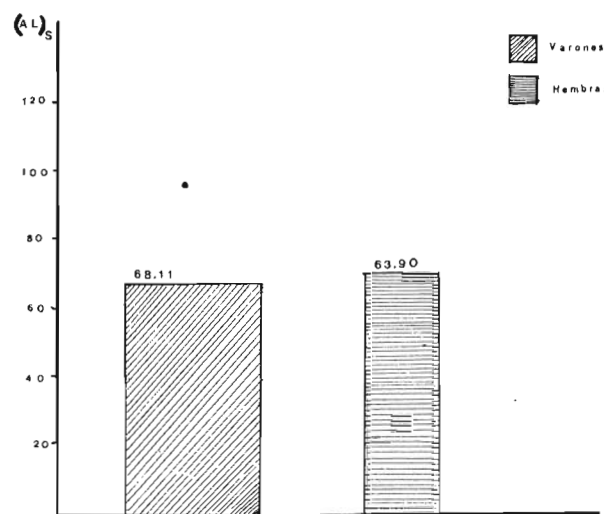


Fig. 5. Pacientes urémicos.

paración entre varones en programa de diálisis y hembras que siguen el mismo tratamiento, si bien los valores promedio son superiores, como cabía esperar, a los de la población sana.

En la figura 6 se repite asimismo el hecho constatado anteriormente al comparar la población de fumadores sanos con la de no fumadores sanos. En los enfermos urémicos, se reproduce paradójicamente el mismo resultado, siendo el aluminio sérico superior en el grupo de no fumadores con respecto al grupo de fumadores en programa de hemodiálisis.

Por último, en la figura 7, se establece una correlación entre los niveles séricos de aluminio y los meses de permanencia en un programa de hemodiálisis. En dicha gráfica, se observa que los niveles medios de aluminio en los enfermos en programa de hemodiálisis se sitúan entre 40 y 60 μg en la mayoría de la población, indepen-

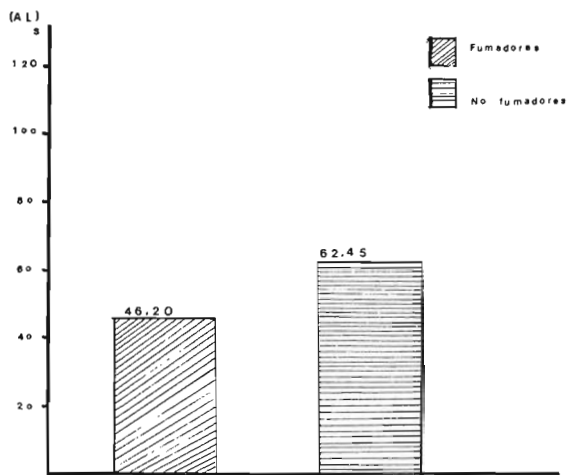


Fig. 6. Pacientes urémicos.

dientemente del tiempo de permanencia en programa. Niveles superiores a los anteriormente descritos se encuentran de forma excepcional y en pacientes con una prolongada permanencia en programa de hemodiálisis, como ya cabía suponer previamente.

Discusión

Desde el descubrimiento de niveles altos de aluminio en el tejido cerebral de enfermos urémicos afectados de encefalopatía por diálisis, se han efectuado numerosos estudios, que permiten afirmar en la actualidad el papel etiológico del aluminio en la aparición de demencia por diálisis, osteodistrofia renal fracturante y anemia microcítica hipocroma en los enfermos urémicos incluidos en programa de diálisis. Paralelamente, no se ha conseguido demostrar con certeza el papel que juega el aluminio en la aparición de otros cuadros clínicos como son el hipoparatiroidismo por depósitos de aluminio en las glándulas paratiroides, aunque la hipótesis parece sugerente; la enfermedad de Alzheimer y la presencia de depósitos en los lisosomas de las células neuronales es también una hipótesis sugestiva, pero de la que no conocemos todavía la significación fisiopatológica. Asimismo, es conveniente resaltar que la presencia de depósitos de aluminio en un órgano o tejido no implica siempre la aparición de enfermedad; éste es el caso de la presencia de aluminio en los lisosomas de los hepatocitos y de las células de Kupf-

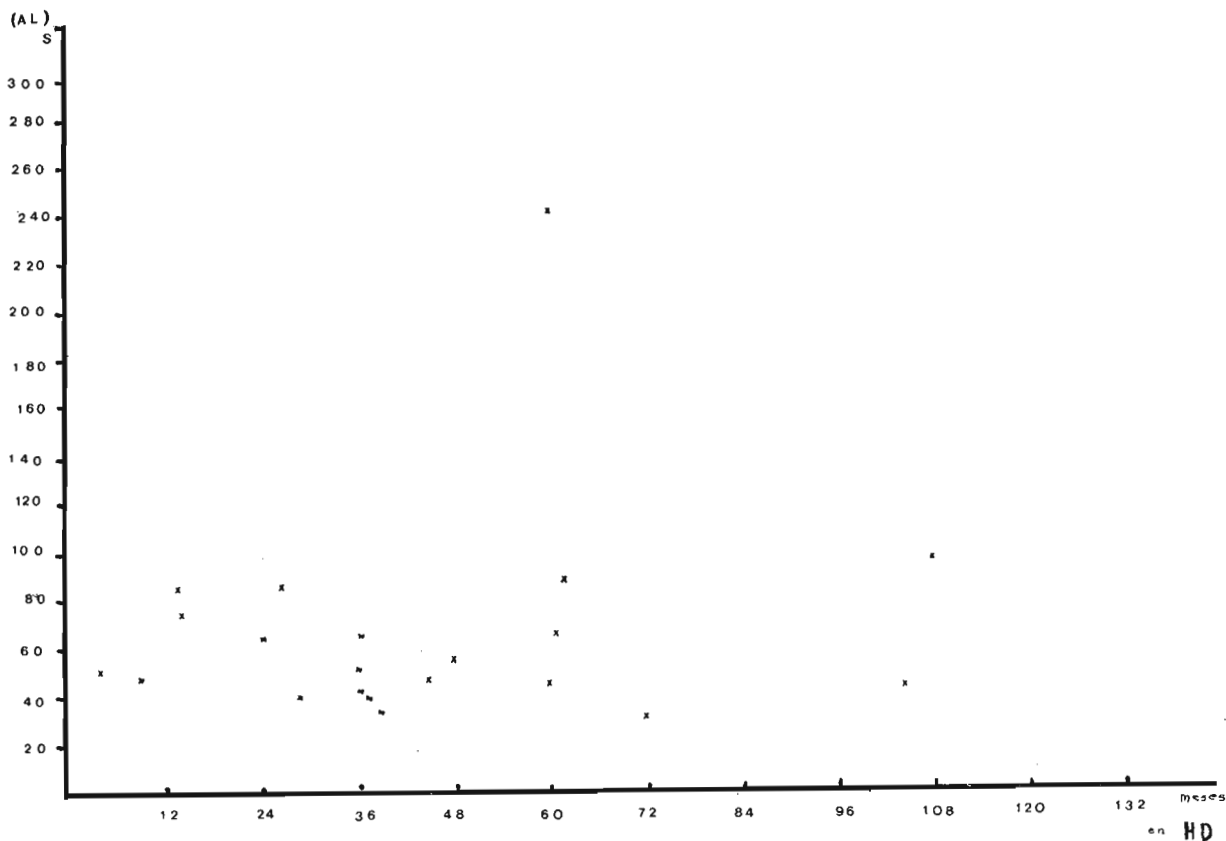


Fig. 7. Pacientes urémicos.

fer que no se traducen por enfermedad clínica. A este respecto, se ha especulado sobre el posible factor de protección, que podría representar la presencia del aluminio en el interior de los lisosomas. Por otro lado, personalmente hemos comprobado mediante tinciones histoquímicas específicas la presencia de aluminio en el tejido óseo de enfermos urémicos en programa de hemodiálisis sin que se tradujera clínicamente.

Por otro lado, la amplia distribución del aluminio, que representa el 8 % de la corteza terrestre, la presencia del mismo en el agua utilizada en la formación del dializado, la presencia de aluminio en los alimentos contaminados y la ingesta oral de hidróxido de aluminio en los enfermos urémicos, hace que ésta sea una población de alto riesgo en cuanto a presentar cuadros clínicos en relación con la intoxicación por aluminio. Actualmente, y desde la utilización de la desionización mediante ósmosis inversa en el tratamiento del agua utilizada en la composición del dializado, se ha conseguido disminuir notablemente la concentración del aluminio en el dializado, con lo que ha disminuido de forma importante la aparición de enfermedad clínica atribuible a intoxicación por aluminio. En nuestro estudio comparativo, observamos que los niveles séricos de aluminio en los pacientes incluidos en programa de hemodiálisis son muy superiores a los de las personas sanas, a pesar del tratamiento correcto del agua y sin que se traduzcan en enfermedad clínica. De ello, cabe deducir, en primer lugar, que la existencia de estos elevados niveles de aluminio es atribuible, en este caso, a la ingesta oral de hidróxido de aluminio; y en segundo lugar, cabría deducir que los niveles de normalidad son obviamente distintos en la población sana con respecto a los enfermos urémicos dializados, siendo superiores en este último grupo sin que aparezca patología ligada por intoxicación por aluminio.

Por otro lado, hemos constatado dos hechos para los que no encontramos explicación alguna y que son: la presencia de niveles de aluminio sérico superiores en la población de no fumadores con respecto a la población de fumadores, tanto en los enfermos urémicos como en las personas sanas; y en segundo lugar, la presencia de niveles séricos de aluminio superiores en la población masculina con respecto a la femenina, tanto en las personas sanas como en los enfermos urémicos.

Por último, hemos observado que los niveles séricos medios de aluminio son superiores en las poblaciones altamente industrializadas, con un nivel alto de contaminación tanto ambiental como de sus aguas, en relación con aquellas poblaciones con un menor grado de industrializa-

ción y de contaminación, hecho que se repite tanto en los enfermos urémicos como en el grupo de personas sanas.

Conclusión

La amplia distribución del aluminio en la naturaleza, así como su presencia en el agua del dializado, y la ingesta oral de hidróxido de aluminio, constituyen las mayores puertas de entrada del aluminio en el organismo. Actualmente, está bien establecida la relación entre el aluminio y la aparición de determinados cuadros clínicos, ya expuestos anteriormente. El tratamiento del agua del dializado mediante desionización por ósmosis inversa ha disminuido de forma notable la aparición de dichos cuadros clínicos. Creemos importante el hacer constar que, debido tanto a la técnica de determinación del aluminio como a los factores expuestos al principio, es necesario considerar un gran número de variables a la hora de evaluar los niveles séricos de aluminio, tanto en las personas sanas como en los enfermos urémicos; entre estos factores, creemos de importancia el ámbito geográfico y los factores ambientales.

Bibliografía

1. Alfrey, A. C.; Mishell, J. M.; Burks, J.; Contiguglia, S. R.; Rudolph, H.; Lewin, E.; Holmes: Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 18, 257-261, 1972.
2. Alfrey, A. C.; Legendre, G. R.; Kaenhy, W. D.: The dialysis encephalopathy syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 294, 184-185, 1976.
3. Flendrig, J. A.; Krus, H.; Das, H. A.: Aluminium intoxication; the cause of dialysis dementia? *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.*, 13, 355-361, 1976.
4. Ward, M. K.; Pierides, A. M.; Fawcett, P.; Shaw, D. A.; Perry, R. H.; Tomlinson, B. E.; Kerr, D. N. S.: Dialysis encephalopathy syndrome. *Proc. EDTA*, 13, 348-354, 1976.
5. McDermott, J. R.; Smith, A. I.; Ward, M. K.; Parkinson, I. S.; Kerr, D. N. S.: Brain aluminium concentration encephalopathy. *Lancet*, 1, 1901-1904, 1978.
6. Wing, A. J.; Brunner, F. P.; Brunger, H.; Chantler, C.; Domckerwolke, R. A.; Gurland, H. J.; Jacobs, C.; Kramer, P.; Selwood, N. H.: Dialysis dementia in Europe. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. *Lancet*, 2, 190-192, 1980.
7. Elliott, H. L.; Dryburg, F.; Fell, G. S.; Sabet, S.; Mac-Dougall, A. I.: Aluminium toxicity during regular haemodialysis. *Br. Med. J.*, 1, 1101-1103, 1978.
8. Parkinson, I. S.; Ward, M. K.; Feest, T. G.; Fawcett, R.; Kerr, D. N. S.: Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. An epidemiological survey. *Lancet*, 1, 406-409, 1979.
9. Kovalchik, M. T.; Kaenhy, W. D.; Hegg, A. P.; Jack-

- son, J. T.; Alfrey, A. C.: Aluminium kinetics during hemodialysis. *J. Lab. Clin. Med.*, 5, 712-720, 1978.
10. Pierides, A. M.; Edwards, W. G.; Cullum, U. X.; McCall, J. T.; Ellis, H. A.: Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. *Kidney Int.*, 18, 115-125, 1980.
 11. Mayor, G. H.; Sprague, S. M.; Hourany, M. R.: Parathyroid hormone-mediated aluminium deposition and eegs in the rat. *Kidney Int.*, 17, 40-44, 1980.
 12. Alfrey, Allen C.; Hegg, Arlene B. S.; Craswell, Peter: Metabolism and toxicity of aluminium in renal failure. *The Amer. J. of Clin. Nutr.*, 33, 1509-1516, July 1980.
 13. Ihle, Benno; Buchanan, Malcolm; Stevens, B.; Marshal, Alan; Plomley, Richard and cols.: Aluminium associated bone disease: clinico-pathologic correlation. *Am. J. of Kidney Diseases*, vol. II, n.º 2, 255-262, 1982.
 14. O'Hare, James A.; Murnaghan, Dermot J.: Reversal of aluminium-induced hemodialysis anemia by a low-aluminium dialysate. *New Engl. J. of Med.*, 306, 654-656, 1982.
 15. Mayor, Gilbert H.; Sprague, Stuart M.; Sánchez, Tom V.: Determinants of tissue aluminium concentration. *Am. J. of Kidney Diseases*, vol. I, n.º 3, 141-145, 1981.
 16. Aubia, J.; Serrano, S.; Viladoms, J.; Bach, M.; Mariñoso, Ll.; Lloveras, J.; Masramón, J.; Rodamillans, M.; Llorach, M.: Aluminium bone deposits in uremic patients with «safe» serum levels. Symposium of Aluminium, Anwtwerpen (Belgium), 1983.