

COMUNICACION BREVE

Intoxicación alumínica en hemodiálisis: seguimiento a largo plazo de 29 pacientes

G. Blum*, J. Cannata**, M. Goicoechea*, J. L. Fernández*, J. R. Mosquera*, C. Andrea*, C. de la Piedra, B. Monzú, L. Hernando, S. Casado y C. Caramelo

Fundación Jiménez Díaz y *Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo

** Unidad de Investigación de Metabolismo Oseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Madrid-Oviedo.

INTRODUCCION

En la última década, la prevalencia de la intoxicación alumínica ha disminuído de forma importante en las unidades de diálisis debido a la mejoría en el tratamiento de aguas y a la política más restrictiva a la hora de usar quelantes de fósforo alumínicos¹⁻¹⁰. Sin embargo, todavía se describen casos de intoxicación alumínica accidental, debidos a fallos en el sistema de tratamiento de aguas¹¹.

Las principales complicaciones de la intoxicación alumínica son alteraciones hematológicas, óseas y neurológicas^{12,13}. La aparición de una alteración u otra es probablemente función del grado de intoxicación alumínica y en particular del nivel de Al en el líquido de diálisis¹⁴. La enfermedad ósea por intoxicación alumínica puede ocurrir no sólo en pacientes con intoxicación alumínica severa, sino también en casos de intoxicación moderada¹⁵ e incluso leve^{14,16}. El efecto del Al en el metabolismo óseo incluye una acción directa que deteriora la actividad osteoblástica^{14,17-20} y también un efecto indirecto importante a través de su capacidad para suprimir la secreción de hormona paratiroidea^{21,22}.

El objetivo de este estudio fue examinar la evolución a largo plazo (12 meses) de los parámetros óseos en un grupo de pacientes en diálisis que sufrieron una sobrecarga alumínica transitoria.

PACIENTES Y METODOS

La política llevada en la unidad de diálisis determinaba los niveles de Al en el agua de diálisis cada

seis meses. Se detectó un fallo en la ósmosis inversa del sistema de tratamiento de aguas, lo que permitió que el agua no tratada con mayores cantidades de Al alcanzara el líquido de diálisis. La última determinación de Al en el líquido de diálisis fue de $< 10 \mu\text{g/l}$, y en el momento de la detección del fallo del sistema los niveles llegaron hasta $44 \pm 3,2 \mu\text{g/l}$. Aunque es difícil determinar el tiempo exacto de exposición de los pacientes a niveles altos de Al y la cantidad total del mismo, hemos de considerar que como máximo los pacientes estuvieron expuestos durante un período de seis meses.

Estudiamos 29 pacientes (15 H, 14 M) con una edad media de $58,1 \pm 13,7$ años, que fueron seguidos durante 12 meses tras la detección del fallo en el sistema de tratamiento de aguas. Cuatro pacientes fueron excluidos del estudio por no completar el período de seguimiento: un paciente falleció, otro fue trasladado de unidad y dos fueron trasplantados. La etiología de la IRC era: glomerulonefritis (27,5%), nefroangiosclerosis y nefropatía intersticial (31%), diabetes mellitus (17,25) y otros casos (24,1%).

Durante todo el período de seguimiento no hubo cambios significativos en el tratamiento farmacológico que recibieron los pacientes, con la excepción de las dosis de EPO y carbonato cálcico, que fueron ajustadas según las determinaciones analíticas. Ninguno de los pacientes recibió quelantes de fósforo alumínicos durante el período de seguimiento. Veintidós pacientes estaban recibiendo vitamina D oral y un paciente había sido paratiroidectomizado cinco años antes. Todos los enfermos tenían un CCr residual menor de 1 ml/min.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Los parámetros fueron analizados en diferentes períodos: I) tres meses antes de la intoxicación con un contenido de Al en el agua de diálisis de $< 10 \mu\text{g/l}$;

Recibido: 10-V-96

En versión definitiva: 20-VIII-96.

Aceptado: 20-VIII-96

Correspondencia: C. Caramelo.

Unidad de Diálisis.

Fundación Jiménez Díaz.

Avda. Reyes Católicos, 2. Madrid.

II) en el momento del hallazgo del fallo en el sistema de tratamiento de aguas, y III) y IV) 6 y 12 meses tras la corrección, respectivamente.

Tras la detección del fallo en el sistema de depuración, determinamos el contenido de Al en el agua y líquido de diálisis mensualmente. Durante el período de seguimiento de 12 meses, los pacientes fueron dializados con un agua con un contenido de Al < 2 µg/l.

Según la evolución de los niveles de Al dividimos a los pacientes en dos grupos: grupo A: 23 pacientes, en los que el Al plasmático disminuyó progresivamente a lo largo del seguimiento, siendo menor de 60 µg/l (media, 42,8 ± 3,35 µg/l), y grupo B: 6 pacientes que presentaron aluminemias persistentemente elevadas > 60 µg/l (media, 76 ± 3,2 µg/l). El valor de 60 µg/l fue elegido como la media de la [Al] + 2 veces el EEM.

Los parámetros bioquímicos se midieron por métodos de rutina (SMAC 20). La PTH se midió por inmunoradiometría (RIA, Instituto Allegro Nichols, San Juan Capistrano). El Al fue determinado por espectrometría de absorción atómica, tal como se ha descrito en otras publicaciones²³. El límite de detección de método usado fue de 1 µg/l, con un coeficiente de variación menor del 3%²³.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos se expresan como media ± EEM. La prueba de ANOVA para muestras repetidas se utilizó para comparación de los diferentes períodos en ambos grupos de pacientes, y la prueba de «t» de Student para comparación de los dos grupos (datos pareados y no pareados). Para comparar dos variables numéricas se utilizó un análisis de regresión lineal. La prueba de chi cuadrado con la corrección de Yates se usó comparando valores en tablas 2 X 2. Una p < 0,05 se consideró estadísticamente significativa.

RESULTADOS

El Al plasmático aumentó significativamente en el período II con respecto al I, volviendo progresivamente a valores más bajos en los períodos III y IV (tabla I). Los datos de laboratorio en relación a PTH y los parámetros óseos (Ca_s, P_s, FA) se muestran en la tabla I.

Como puede observarse, las concentraciones altas de Al no inhibieron la secreción de PTH (p 0,222 en el período II con respecto al período I); además, la PTH aumentó significativamente en los períodos III y IV (p < 0,05, p < 0,03 con respecto al período I). Existe una disminución significativa de FA en el período II (76,1 ± 6,9 U/l, p < 0,05) con respecto al período I (tabla I). Por regresión, no encontramos una correlación significativa entre el Al y la fosfatasa alcalina ni entre el Al y la PTH en los diferentes períodos.

Sin embargo, cuando los datos fueron analizados separadamente entre los pacientes cuyos niveles de Al descendieron progresivamente (grupo A: n = 23) (tabla II) y los pacientes que presentaron Al persistentemente elevado (grupo B: n = 6) (tabla II), nos encontramos con algunas diferencias: 1) los pacientes del grupo B presentaban niveles de PTH iniciales significativamente mayores que los del grupo A; 2) los niveles de FA también fueron significativamente más altos en los pacientes del grupo B, y 3) los niveles de PTH no aumentaron significativamente en el período IV con respecto al período basal (p NS) en los pacientes del grupo B.

DISCUSION

Nuestros resultados muestran que una intoxicación aluminica moderada tiene sólo pequeñas consecuencias clínicas y bioquímicas en una población de hemodiálisis. Además, en la mayoría de los pacientes no es necesario un tratamiento con quelantes de Al. La gran diferencia entre la evolución de nuestros pacientes y la de casos similares publicados¹¹ está

Tabla I. Concentración de Al, PTH, Ca, P y fosfatasa alcalina en los diferentes períodos. Período I: preintoxicación. Período II: intoxicación de aluminio. Período III y IV: 6 y 12 meses después

	Período I	Período II	Período III	Período IV
Aluminio µg/l	41,4 ± 9,0	138,5 ± 8,1*	76,7 ± 5,4**	51,2 ± 9,0***
PTH (pg/ml)	206,2 ± 43,8	227,5 ± 68,3	271,5 ± 71,6***	407 ± 94,8**
Calcio (mg/dl)	9,8 ± 0,2	9,9 ± 0,2	10,1 ± 0,2	10 ± 0,2
Fósforo (mg/dl)	6,2 ± 0,3	5,5 ± 0,2	6,6 ± 0,3	6,5 ± 0,3
Fosfatasa alcalina (U/l)	85,2 ± 7,8	76,1 ± 6,9***	85,8 ± 7,3	84 ± 9,4

* p < 0,01; ** p < 0,03; *** p < 0,05 respecto al período I.

Tabla II. Valores de aluminio (Al), PTH y fosfatasa alcalina (FA) en los pacientes del grupo A (n = 23) y B (n = 6)

	GRUPO A			
	Período I	Período II	Período III	Período IV
Al ($\mu\text{g/l}$)	40,8 \pm 10,7	133,1 \pm 9,4	70,2 \pm 6	42,8 \pm 3,3
PTH (pg/ml)	161 \pm 30,3	172,4 \pm 42,4	221,9 \pm 68,5	384,8 \pm 86,3*
FA (U/l)	76,3 \pm 5,3	67 \pm 5,1	78,7 \pm 7,1	72,6 \pm 7

* p 0,02 respecto al período I.

	GRUPO B			
	Período I	Período II	Período III	Período IV
Al ($\mu\text{g/l}$)	43,6 \pm 9,3	142 \pm 13	91 \pm 9 (a)	78,6 \pm 3,3 (a)
PTH (pg/ml)	379,3 \pm 102,3 (a)	440,6 \pm 132,8 (a)	462 \pm 147,3 (b)	488,6 \pm 222 (c)
FA (U/l)	132,4 \pm 32,6 (a)	120,2 \pm 26,1 (a)	120,2 \pm 22,1 (a)	125,1 \pm 33,1 (a)

(a) p 0,0016; (b) p 0,0043; (c) p 0,026 versus grupo A.

probablemente relacionada con la magnitud de la intoxicación aluminica y nos ayuda a trazar una línea de seguridad.

Aunque se ha descrito un mecanismo de contrarregulación del aluminio en la secreción de PTH²⁴⁻²⁶, esto no se ha observado en nuestros enfermos. El hecho de que el aumento de PTH dependiente del tiempo no aparezca en los pacientes con niveles de Al persistentemente elevados (grupo B) nos sugiere que hay un nivel crítico de Al para suprimir la PTH y que además este efecto agudo o crónico de la sobrecarga de Al se ve preferentemente en los pacientes con HPT más severo.

Para dar una explicación fisiopatológica a nuestros hallazgos, y en relación a otras publicaciones previas^{25,26}, consideramos que la preexistencia de un recambio óseo alto, como lo explican la PTH y FA altas, en el grupo de pacientes con Al persistentemente elevado, puede contribuir también a que el recambio de Al sea diferente. Así, podría haber existido una captación alta de Al en el momento de la intoxicación y una mayor movilización del mismo en los períodos posteriores, con el consiguiente aumento de sus valores en sangre. Desafortunadamente, no disponemos de biopsias óseas, por lo que no tenemos datos histológicos para confirmar la base morfológica de nuestros hallazgos.

La intoxicación moderada por Al puede ser tratada dializando contra unos niveles de Al muy bajos. El objetivo es quitar el Al a través de un aumento del gradiente ente el paciente y el líquido de diálisis.

Como el porcentaje de Al ultrafiltrable es < 10%, una concentración de Al < 2 $\mu\text{g/l}$ puede permitir quitar Al a pacientes con aluminemias alrededor de 100 $\mu\text{g/l}$, sin tratar con desferroxamina. A pesar de ello, existe un pequeño grupo de pacientes que se podrían beneficiar de cursos cortos de quelantes con pequeñas dosis de DFO.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado gracias a la colaboración del Instituto Reina Sofía de Investigación Renal (IRSIN).

G. Blum y J R. Mosquera son becarios de la Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo.

Bibliografía

1. Fleming LW, Stewart WK, Gell GS y Halls DJ: The effect of oral aluminum therapy on plasma aluminum levels in patients with chronic renal failure in an area with low water aluminum. *Clin Nephrol* 17: 223-227, 1982.
2. Smith GD, Winney RJ, McLean A y Robson JJ: Aluminum-related osteomalacia: response to reverse osmosis water treatment. *Kidney Int* 32: 96-101, 1987.
3. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller L y Fordtran JS: Calcium acetate an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 36: 690-695, 1989.
4. Schaefer F, Scheer, Asmus G, Umlauf E, Hagemann J y Von Herrath D: The treatment of uraemic hyperphosphatemia with calcium acetate and calcium carbonate: a comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 6: 170-175, 1991.

INTOXICACION ALUMINICA EN HEMODIALISIS

5. Mactier RA, Leung ACT y Henderson IS: Control of hyperphosphatemia in dialysis patients: Comparison of aluminum hydroxide, calcium carbonate and magnesium trisilicate. *Nephrol Dial Transplant* 11: 599-610, 1987.
6. Satopolsky E, Weerths C y Norwood K: Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/L calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 36: 897-903, 1989.
7. Cannata JB, Olaizola I, Menéndez P, Alonso M y Díaz López JB: Reducir la intoxicación aluminica: Un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 10: 120-125, 1990.
8. Cannata JB, Douthat W y Acuña G: Aluminum toxicity. The role of prevention. *Life Chemistry Report* 11: 207-213, 1994.
9. Duthat W, Acuña G, Fernández Martín JL, Serrano M, González Carcedo A, Canteros A, Menéndez Fraga P y Cannata JB: Exposición al aluminio y calidad del baño de diálisis: Repercusión sobre los niveles de aluminio sérico. *Nefrología* 14: 695-700, 1994.
10. Grosso S, Fernández-Martín JL, Gómez C, Barreto S, Díaz C y Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica en España: Encuesta multicéntrica. *Nefrología* 11, 1996 (en prensa).
11. Smoes J, Barata JD, D'Haese PC, Bruges M, Gonçalves M, Machado D, Pires C y De Broe ME: Acute Aluminum intoxication in hemodialysis. *Proc EDTA* 215, 1994 (Abstract).
12. Berland Y, Grandvuillemin M, Charhon S, Olmer M y Andonian C: Aluminum and renal osteodystrophy in chronic uremia. *Kidney Int* 28 (suppl 1): 183-187, 1985.
13. Short AI, Winney RS y Robson JS: Reversible microcytic hypochromic anemia in dialysis patients due to aluminum intoxication. *Proc EDTA* 17: 226-233, 1980.
14. Cannata JB: Aluminum toxicity: Its relationship with bone and iron metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1996 (en prensa).
15. Parisien M, Charhon SA, Arlot M, Chapy ML y Meurnier JP: Evidence for a toxic effect of aluminum on osteoblasts: a histomorphometric study in hemodialysis patients with aplastic bone disease. *J Bone Miner Res* 3: 259-267, 1988.
16. Altmann P: Aluminum toxicity in dialysis patients: no evidence for a threshold serum aluminum concentration. *Nephrol Dial Transplant* suppl 1: 25-34, 1993.
17. Bourdeau AM, Bourdon R, Kindermans C y Sachs C: Effects of aluminum addition on parathyroid tissue incubation mediated composition. *Kidney Int* 29: 924-926, 1986.
18. Andress DL: Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 11-16, 1987.
19. Dunstan CR y Evans RA: Quantitative bone histology: A new method. *Pathology* 12: 255-259, 1980.
20. Histological quantitation of aluminum in iliac bone from patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 99: 206-210, 1982.
21. Cannata JB, Briggs JD, Junior BJR, Gordons SF y Beastall G: Effect of acute aluminum overload on calcium and parathyroid hormone metabolism. *Lancet* 1: 501-503, 1983.
22. Cannata JB, Díaz-López B y Fernández-Menéndez M: The parathyroid gland and aluminum overload: An overview. *Contr Nephrol*, Karger, Basel. Ed ME De Broe 64: 113-119, 1988.
23. Fernández-Martín JL, Menéndez Fraga P, Canteros A, Díaz López JB y Cannata JB: Binding of aluminum to plasma protein: comparative effect of desferrioxamine and deferiprone. *Clin Chem Acta* 230: 137-145, 1994.
24. Llach F: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 29: 74-79, 1986.
25. Morrissey J y Satopolsky E: Effect of aluminum on parathyroid hormone secretion. *Kidney Int* 29: S41-S48, 1986.
26. Morrissey J, Rothstein M, Mayer G y Satopolsky E: Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int* 23: 699-704, 1983.