



Evolución de la concentración de aluminio en la solución final de diálisis: estudio multicéntrico en centros de diálisis españoles

J. L. Fernández Martín y J. B. Cannata

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

RESUMEN

Las soluciones de diálisis contaminadas con aluminio representan la fuente de exposición al aluminio más peligrosa en pacientes en diálisis. El objetivo de este trabajo fue conocer la concentración de aluminio en la solución final de diálisis de los centros españoles en 1999 y comparar estos resultados con los obtenidos en estudios previos.

Para ello, se invitó a participar a los 275 centros de diálisis españoles midiendo el aluminio en la solución final de diálisis de cada uno de ellos. Los resultados fueron comparados con otros dos estudios transversales que habían sido realizados en 1990 y 1994 siguiendo la misma metodología.

Los centros participantes fueron 242 (88%). El porcentaje de centros con aluminio en la solución final de diálisis por debajo de 2 µg/L se ha incrementado progresivamente (45% en 1990, 69,8 en 1994 y 81,8% en 1999). Además, se observó un incremento importante en el porcentaje de centros con niveles indetectables de aluminio (< 1 µg/L) (22,9% en 1990, 41,2% en 1994 y 66,9% en 1999). Este umbral de seguridad de 1 µg/L debería ser el objetivo a alcanzar por todos los centros de diálisis. Sin embargo, el porcentaje de centros con niveles de aluminio mayores de 10 µg/L (umbral establecido por la normativa europea) no mostró un cambio tan llamativo, de hecho no descendió de una forma importante con respecto al estudio anterior de 1994 (4,1% en 1999 y 5,1% en 1994).

En resumen, la calidad de las soluciones de diálisis ha mejorado notablemente durante los 10 últimos años, si bien todavía existe un porcentaje no despreciable de centros (4,1%) con niveles de aluminio excesivamente altos (> 10 µg/L).

Palabras clave: **Aluminio. Solución de diálisis. Estudio multicéntrico.**

Recibido: 16-V-2000.
Aceptado: 22-V-2000.

Correspondencia: Dr. Jorge B. Cannata-Andía
Metabolismo Óseo y Mineral
Instituto Reina Sofía de Investigación
Hospital Central de Asturias
C/ Julián Clavería, s/n.
33006 Oviedo. Asturias

EVOLUTION OF ALUMINIUM CONCENTRATION IN DIALYSIS FLUIDS. A SPANISH MULTICENTRE STUDY

SUMMARY

Aluminium contaminated dialysate is the most dangerous source of aluminium for dialysis patients. The aim of this study was to assess the aluminium content in the dialysis fluid in all the Spanish dialysis centres in 1999 and to compare the results with those obtained in previous studies.

For this purpose, all the 275 Spanish centres were invited to participate, we measured the concentration of aluminium in the dialysis fluids in all of them. Aluminium was measured by atomic absorption spectrometry. Since 1988 our laboratory has participated in an external quality assessment scheme for aluminium measurement (University of Surrey) having a good performance (fig. 1). The aluminium concentration in the dialysis fluids were compared with the results obtained in other 2 cross sectional studies performed in 1990 and 1994 following the same methodology.

The participating centres were 242 out of 275 (88%). The percentage of centres with a concentration of aluminium in the dialysis fluid lower than 2 µg/l has increased throughout the period of study (45% in 1990, 69.8% in 1994 and 81.8% in 1999, fig. 2). One important finding of the new study was the increment in the percentage of centres having undetectable aluminium (< 1 µg/L) (22.9% in 1990, 41.2% in 1994 and 66.9% in 1999, fig. 3). The safety threshold of 1 µg/L should be the goal for all the dialysis centres. By contrast, the percentage of centres with aluminium concentration greater than 10 µg/L (the old safety threshold to avoid aluminium exposure established by the European Union in 1986) did not show a relevant decrease from 1994 to 1999 (from 5.1% to 4.1% respectively).

Taking into account the aluminium content, the quality of the dialysis fluid has improved during the last 10 years, although there is still a non negligible percentage of centres (4.1%) with high aluminium concentration in the dialysis fluid (> 10 µg/L).

Key words: **Aluminium. Dialysis fluid. Multicentre study.**

INTRODUCCIÓN

Las dos fuentes principales de aluminio a las que están expuestos los pacientes en diálisis son la solución de diálisis contaminada con aluminio y la ingesta de compuestos con aluminio, fundamentalmente el hidróxido de aluminio^{1,2}. En los años 70 y comienzos de los años 80, varios estudios epidemiológicos realizados en Europa demostraron una clara asociación entre el contenido de aluminio del agua de suministro de la red usada para la preparación de los líquidos de diálisis y una alta incidencia de encefalopatía de diálisis y osteomalacia fracturante. Como consecuencia, la AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) y un poco más tarde Canadá y Europa sugirieron un umbral de 10 µg/L de aluminio en el líquido de diálisis como el umbral de seguridad para evitar la neurotoxicidad

resultante de la exposición al líquido de diálisis contaminado con aluminio. A partir de entonces las unidades de diálisis se vieron obligadas a utilizar sistemas de tratamiento de agua para eliminar el aluminio del agua empleada para preparar la solución de diálisis. Con el empleo de estas medidas la neurotoxicidad por aluminio se redujo significativamente en la población en diálisis³⁻⁵. Asimismo, la prevalencia de osteomalacia secundaria a intoxicación aluminica comenzó a disminuir pasando a ser la forma de enfermedad ósea de bajo remodelado de menor frecuencia⁶⁻⁹. Sin embargo, todavía se siguen produciendo esporádicamente exposiciones masivas accidentales al aluminio con consecuencias importantes sobre el sistema nervioso central, sistema hematopoyético y sobre el metabolismo óseo^{3,10-12}.

En varias publicaciones previas^{5,13-15} hemos insistido sobre la necesidad de controlar y mantener de

forma permanente los niveles de aluminio de la solución final de diálisis por debajo de un «umbral eficaz» de seguridad para evitar la transferencia de aluminio de la solución de diálisis al paciente y para facilitar la movilización de aluminio desde el paciente a la solución de diálisis²⁰.

Con el objeto de alcanzar dicho objetivo, nuestro servicio se planteó a partir de 1990 la realización de estudios transversales periódicos de los centros de diálisis españoles. En una primera publicación realizada en 1994 dimos a conocer la mejoría observada en 1994 al comparar estos últimos resultados con los de 1990¹³. Aún así, en dicho año todavía el 30% de los centros no habían alcanzado la cifra «ideal» de 2 µg/L de aluminio en la solución final de diálisis.

A lo largo de los últimos años se ha insistido sobre la necesidad y ventajas de mantener dicha cifra de seguridad^{13,20} para poder desterrar la toxicidad aluminica. En el presente estudio se presentan los resultados del último estudio multicéntrico realizado en 1999 y su comparación con los estudios previos. Asimismo, se presentan los resultados acumulativos obtenidos desde 1988 en un programa internacional de control de calidad de determinaciones de aluminio.

MATERIAL Y MÉTODOS

En los meses de febrero-marzo de 1999 se realizó un estudio transversal de la concentración de aluminio en las soluciones de diálisis de los centros de diálisis españoles. Se invitó a participar en el mismo a los 275 centros que aparecían censados en el Anuario Nacional de Nefrología. A todos se les envió una carta con instrucciones para la recogida, manipulación y envío de las muestras junto con dos tubos de poliestireno cristalino libres de contaminación por aluminio¹⁶. Cada centro recogió la muestra por duplicado y la remitió a nuestro servicio para determinar la concentración de aluminio. Las muestras fueron recogidas por duplicado para tener un tubo de reserva en el caso de que alguna de ellas sufriera alguna incidencia en el envío o por si surgieran dudas en el resultado.

Dos estudios similares siguiendo la misma metodología fueron realizados en 1990 y 1994¹³. En el primero participaron 190 centros (82% de los enviados), en dicho estudio sólo se pudieron analizar las muestras de 160 centros. En 30 casos la determinación no fue posible por tubos rotos o vacíos o incorrecta identificación de la muestra. En el segundo estudio participaron 205 centros (83,6%) y fue posible analizar la totalidad de las muestras.

El aluminio se midió por espectrometría de absorción atómica por horno de grafito HGA-600 con un muestreador automático AS-60 y un espectrómetro de absorción atómica Z-3030 con corrección de fondo Zeeman de la casa Perkin Elmer®. Las determinaciones se realizaron en una habitación libre de partículas (clase 100) para evitar la contaminación de las muestras con polvo atmosférico¹⁷. Desde 1988 hasta la actualidad, nuestro laboratorio ha participado en un programa internacional de control de calidad de las determinaciones de aluminio organizado por la Universidad de Surrey (Reino Unido). Este programa de control de calidad consiste en el análisis mensual de 3 muestras de suero, 2 de agua de red y 2 de solución final de diálisis enviadas a cada uno de los laboratorios participantes. Posteriormente, los resultados son analizados y comparados con la media consenso de todos los laboratorios en el centro organizador. Los resultados en las soluciones de diálisis de nuestro servicio en este programa de calidad entre los años 1988-1999 se pueden ver en la figura 1.

RESULTADOS

De los 275 centros que fueron invitados a participar, respondieron 242 (88%). El aluminio pudo ser medido en la totalidad de las muestras recibidas (242).

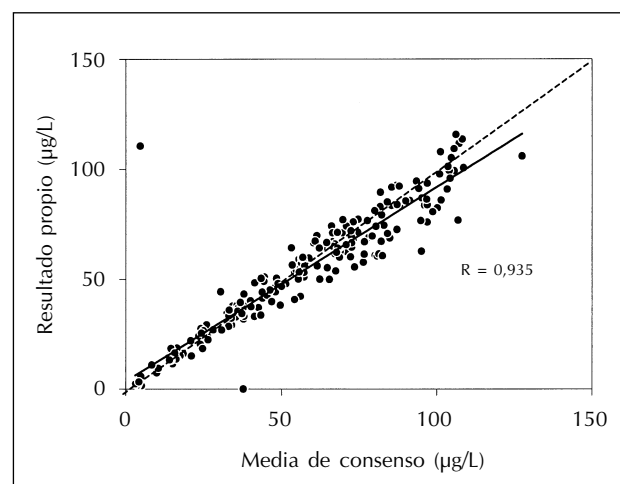


Fig. 1.—Resultados obtenidos en el programa internacional de control de calidad de la determinación de aluminio en solución de diálisis organizado por la Universidad de Surrey (UK) durante los últimos 11 años. En ordenadas se representa el valor dado por nuestro laboratorio y en abscisas el valor medio de todos los laboratorios participantes. La recta de pendiente 1 (línea discontinua) representa el resultado «ideal» (ambos resultados coincidirían).

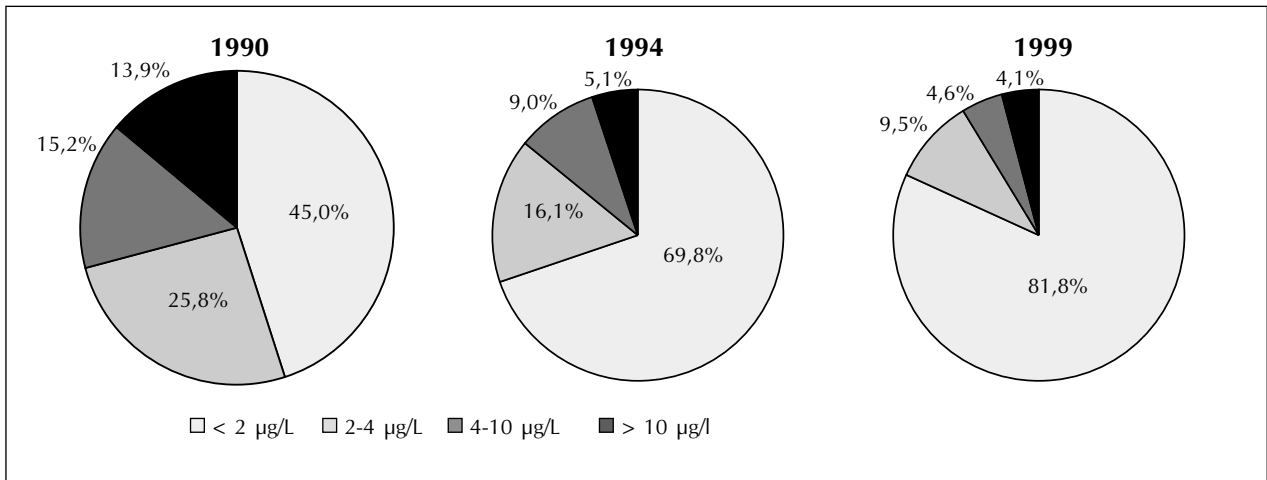


Fig. 2.—Distribución de los centros según el nivel de aluminio en los tres estudios transversales realizados.

En la figura 2 se muestra la distribución de los centros según el contenido de aluminio en la solución de diálisis en los tres estudios realizados. El porcentaje de centros con aluminio por debajo de 2 µg/L se ha incrementado progresivamente desde el primer estudio en 1990 (45%) hasta el último realizado en 1999 (81,8%). El porcentaje de centros en los demás intervalos considerados en la figura 2 ha decrecido, excepto si consideramos aquéllos con un nivel de aluminio por encima de 10 µg/L en los dos últimos estudios (1994 y 1999), en los que el descenso no fue importante (5,1% en 1994 y 4,1% en 1999).

En la figura 3 se representa la relación entre el porcentaje de centros y la concentración de aluminio encontrada en la solución de diálisis comparando los tres estudios transversales realizados en 1990, 1994 y 1999. En este último estudio el incremento más llamativo en relación a los estudios previos se observó en el porcentaje de centros con aluminio indetectable (< 1 µg/L) que alcanzó el 66,9%.

DISCUSIÓN

Hace dos décadas las soluciones de diálisis fueron la principal fuente de exposición al aluminio¹. Afortunadamente, con la implantación de los sistemas de tratamiento de agua, la exposición a través de esta vía se ha minimizado y al menos los episodios de intoxicación masiva por este metal sólo se producen en casos esporádicos y de forma accidental^{3,10,18}.

A lo largo de la última década hemos realizado varios estudios^{13,19,20} encaminados a conocer y reducir la exposición al aluminio de los pacientes de diálisis. Ello nos ha permitido establecer una serie de recomendaciones para minimizar dicha exposición, las cuales estaban basadas en mantener la concentración de aluminio en la solución de diálisis por debajo de un umbral de seguridad^{5,13,14,19} y en la monitorización frecuente de los mismos²⁰. Este nuevo estudio transversal realizado en 1999 nos permite conocer la situación actual de los centros de diálisis españoles así como la evolución de los mismos desde la realización de los dos estudios transversales previos de 1990 y 1994. El elevado porcentaje de participación (88%), permite que estos

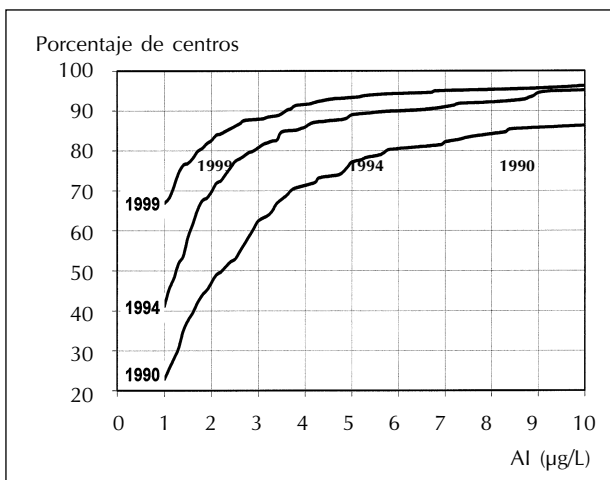


Fig. 3.—Porcentaje acumulado de centros en función del nivel de aluminio encontrado en la solución de diálisis en los tres cortes transversales realizados.

datos puedan ser extrapolables a todos los centros de diálisis con una alta fiabilidad.

Desde los comienzos de los estudios sobre toxicidad por aluminio, el análisis fiable del mismo en los distintos fluidos biológicos ha resultado un importante desafío en ocasiones difícil de superar²¹. A lo largo de todo el período en el que hemos realizado este tipo de estudios, nuestro laboratorio ha participado en un programa de control de calidad de resultados analíticos a nivel internacional (Trace Elements Quality Assessment Scheme, Universidad de Surrey). Como puede observarse en la figura 1, los resultados obtenidos en las muestras de solución de diálisis desde 1988 hasta 1999 muestran una alta fiabilidad. Este hecho incrementa la validez de todos los estudios realizados por nuestro grupo en España durante todo este tiempo, como es el caso de los tres estudios que nos ocupan.

En la figura 2 se puede observar que en el último estudio (1999) todavía hubo un 4,1% de los centros españoles con aluminio en la solución de diálisis superiores a 10 µg/L, valor umbral ya obsoleto fijado por la Unión Europea en 1986 para evitar la transferencia de aluminio al paciente en diálisis. En 1994 hubo un descenso importante del número de centros que no cumplían la normativa Europea con respecto a 1990 (5,1 vs 14%), sin embargo en el último estudio transversal (1999) este descenso ha sido muy pequeño (4,1%).

El valor umbral de 10 µg/L de aluminio en la solución final de diálisis fue fijado en una época en la que la exposición al aluminio y los niveles de aluminio sérico de los pacientes en diálisis era mucho mayor que el observado en la actualidad. Estudios recientes muestran que si tenemos en cuenta los valores de aluminio en suero que hoy en día tienen los pacientes en diálisis, concentraciones en la solución de diálisis de 10 µg/L o incluso inferiores, supondrían un riesgo de exposición lenta y progresiva al aluminio²⁰. El umbral de seguridad de concentración de aluminio en soluciones de diálisis debe adecuarse al nivel medio de aluminio sérico de los pacientes en diálisis y debe permitir un gradiente positivo de aluminio desde el paciente a la solución de diálisis. Por ese motivo, hace 10 años, nuestra recomendación era la de mantener el aluminio en la solución de diálisis por debajo de 5 µg/L^{14,15}, pero a medida que la exposición al aluminio ha ido disminuyendo, los niveles séricos de aluminio de los pacientes han ido descendiendo de forma paralela situando al umbral de seguridad de aluminio en la solución de diálisis en 2-4 µg/L^{13,20}.

En 1999, el 81,8% de los centros de diálisis españoles alcanzaron niveles de aluminio en la solución de diálisis inferior a 2 µg/L (fig. 2). Si tenemos

en cuenta que sólo un 10% del aluminio sérico medido es ultrafiltrable (dializable), sólo los pacientes de aquellos centros con niveles de aluminio en suero superior a 20 µg/L (más de 2 µg/L de aluminio dializable) tuvieron posibilidad de eliminar aluminio a través de la solución de diálisis. Esta posibilidad no la tuvieron aquellos pacientes con aluminio sérico inferior a 20 µg/L (menos de 20 µg/L de aluminio dializable). Si bien no existen evidencias que demuestren que una cifra de aluminio sérico inferior a 20 µg/L se asocie con enfermedad atribuible al aluminio, hemos de recordar que los niveles normales de aluminio sérico en población con función renal normal es al menos 10 veces inferior a esta cifra, hecho que obliga a mantener el aluminio en la solución de diálisis tan bajo como sea posible.

Un hecho importante a destacar es que en el último estudio (1999) se observó un incremento importante de los centros con aluminio en la solución de diálisis por debajo de 1 µg/L (límite de detección de la técnica). Esta cifra ha ido mejorando progresivamente desde un 22,9% en 1990 y un 41,2% en 1994 al 6,9% observado en 1999. La mejora que se produjo entre 1990 y 1994 es razonable y fácil de explicar ya que en 1990 no todos los centros disponían de osmosis inversa para el tratamiento del agua. Sin embargo, las mejoras observadas entre el estudio de 1994 y en el último estudio no se debe fundamentalmente a mejoras tecnológicas sino probablemente al mejor mantenimiento y/o control de los sistemas de osmosis en los centros de diálisis, dado que la mayor parte de las inversiones económicas en sistemas de tratamiento de agua realizadas en España se hicieron antes del segundo estudio.

Los niveles de aluminio sérico de los pacientes en diálisis ha ido descendiendo paulatinamente²⁰, ya en el año 1996 la media de aluminio sérico estaba en torno a 25 µg/L y es de esperar que la media de este año se sitúe por debajo de 20 µg/L. Por tanto, el objetivo a alcanzar en un futuro inmediato es que el aluminio en la solución de diálisis sea indetectable (< 1 µg/L). Este objetivo no es imposible de alcanzar dado que en 1999 el 66,9% de los centros españoles lo cumplieron. El correcto mantenimiento del sistema de osmosis y un control rutinario frecuente del mismo es, sin duda, la estrategia adecuada a seguir para alcanzar dicho objetivo.

En una encuesta publicada en 1996¹⁹ en la que participaron el 44% de los centros de diálisis de España, se observó que la mayoría de ellos sólo cuantificaba la concentración de aluminio en la solución de diálisis 1 ó 2 veces por año. Desde entonces, hemos insistido²⁰ en que una determinación frecuente de dichos niveles (mensual), representan una estrategia segura y económica para evitar funda-

mentalmente exposiciones masivas accidentales al aluminio, pero también exposiciones sutiles y mantenidas a dicho elemento.

En resumen, la calidad de la solución de diálisis ha mejorado notablemente desde el año 1990 hasta 1999, sin embargo todavía existe un porcentaje no despreciable de centros con niveles altos de aluminio, incluso un 4,1% de ellos no cumplen ni siquiera con una vieja y ya obsoleta normativa europea. Creemos que con un mínimo esfuerzo, podremos alcanzar un margen de seguridad casi óptimo.

Agradecimientos

A los 242 centros de diálisis que han participado en los tres estudios. Creemos que en este esfuerzo común hemos obtenido importantes beneficios con clara repercusión sobre nuestros pacientes. A la Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo por la financiación parcial de estos estudios. A Carmen Díaz Corte por sus sugerencias sobre el manuscrito. A Ana Rodríguez Rebollar su colaboración técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Savory J, Wills MR: Dialysis fluids as a source of aluminium accumulation. *Contrib Nephrol* 38: 12-33, 1984.
2. Alfrey AC: Aluminium and renal disease. *Contrib Nephrol* 102: 110-124, 1993.
3. Simoers J, Barata JD, D'Haese P, De Broe M: Aluminium intoxication only happens in the other nephrologist's centres. *Nephrol Dial Transplant* 9: 67-68, 1994.
4. Cannata JB: Intoxicación aluminica: análisis de una década clave en el conocimiento de los efectos biológicos de este elemento. *Rev Clin Esp* 184: 371-375, 1989.
5. Cannata JB, Douthat W, Acuña G, Fernández Martín JL: Aluminium toxicity: the role of prevention. *Live Chemistry Report* 11: 207-213, 1994.
6. Monier-Faugere MC, Malluche HH: Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 111-120, 1996.
7. Ballanti P, Wedard BM, Bonucci E: Frequency of adynamic bone disease and aluminum storage in Italian uraemic patients-retrospective analysis of 1,429 iliac crest biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 11 (4): 663-667, 1996.
8. Cannata-Andía JB: Renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Am J Kidney Dis* 34 (4): Iviii-lx, 1999.
9. Cannata JB: Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 54: 1000-1016, 1998.
10. Caramelo C, Cannata JB, Rodeles MR, Fernández Martín JL, Mosquera JR, Monzú B y cols.: Mechanisms of aluminium-induced microcytosis: lessons from accidental aluminium intoxication. *Kidney Int* 47: 164-168, 1995.
11. Burwen DR, Olsen SM, Bland LA, Arduino MJ, Reid MH, Jarvis WR: Epidemic al intoxication in hemodialysis patients to use of an aluminum pump. *Kidney Int* 48: 469-474, 1995.
12. Barata JD, D'Haese PC, Lamberts V, De Broe ME: Low-dose (5 mg/kg) DFO treatment in acutely aluminium intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant* 11: 125-132, 1996.
13. Douthat W, Acuña G, Fernández Martín JL, Serrano M, González Carcedo A, Canteros A, Menéndez Fraga P, Cannata JB: Exposición al aluminio y calidad del baño de diálisis: repercusión sobre los niveles de aluminio sérico. *Nefrología* 14 (6): 695-700, 1994.
14. 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 90. *Nefrología* 10: 28-32, 1990.
15. Mazzuchi N, Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica: revisión y perspectivas. *Nefrología* 9: 15-19, 1989.
16. Cannata JB, Reguera Álvarez MR, Fernández Soto I, Cuesta MV, Noval Vallina A, Sanz Medel A: Consideraciones metodológicas sobre recogida y almacenamiento de muestras para determinación de aluminio. *Nefrología* 6: 35-39, 1986.
17. Fernández-Martín JL, Menéndez Fraga P, Canteros MA, Díaz López B, Cannata Andía JB: Binding of aluminium to plasma proteins: comparative effect of desferrioxamine and deferoxamine (L1). *Clin Chim Acta* 230: 137-145, 1994.
18. Hernández-Jaras J, Galán A, Sánchez P: Accidental aluminium intoxication in patients undergoing acetate-free biofiltration. *Nephron* 78: 274-277, 1998.
19. Grosso S, Fernández Martín JL, Gómez Alonso C, Barreto S, Díaz Corte C, Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica en España. Encuesta multicéntrica. *Nefrología* 16: 158-166, 1996.
20. Fernández-Martín JL, Canteros A, Serrano M, González-Carcedo A, Díaz-Corte C, Cannata JB: Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Evolutive analysis of the last eight years. *Nephrol Dial Transplant* 13 (3): 78-81, 1998.
21. Berlyne GM: Serum aluminum cannot be measured accurately. *Am J Kidney Dis* 6 (5): 288-292, 1985.