

El aluminio en la insuficiencia renal crónica, hemodiálisis y trasplante renal

A. L. MARTIN DE FRANCISCO *, M. D. FERNANDEZ **, R. ORDOÑEZ *, C. ALVAREZ **, J. G. COTORRUELO *, M. ARIAS *, F. SOUSA *. y C. LLAMAZARES *

* Servicio de Nefrología. ** Servicio de Bioquímica. C. M. N. Marqués de Valdecilla. Santander.

RESUMEN

En la región de Cantabria, con alta incidencia de encefalopatía de diálisis y/o osteodistrofia fracturante, se estudia la posible responsabilidad del aluminio en la etiología del síndrome, demostrando un enriquecimiento progresivo en aluminio durante la hemodiálisis con agua decalcificada; esta ganancia es acumulativamente superior en los pacientes afectados, cuya permanencia en diálisis es superior al resto y en especial en aquellos que reciben tres sesiones semanales.

El hidróxido de aluminio ingerido por vía oral, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, contribuye a la elevación de los niveles plasmáticos. El trasplante renal con éxito produce un balance negativo en aluminio.

Palabras clave: Aluminio. Osteodistrofia. Encefalopatía de diálisis.
Aluminium in Chronic Renal Insufficiency.

SUMMARY

The possible role of aluminium in the high incidence of the encephalopathy-osteomalacia syndrome in Cantabria was investigated. Patients have a net gain of aluminium during hemodialysis using demineralized, non deionized, water. This gain being progressive was directly related with time in dialysis and number of sessions. The orally ingested aluminium hydroxide also plays a role in the increased plasmatic levels found in patients with renal failure. Successful renal transplantation produces a net loss of aluminium.

Key words: Hemodialysis, Aluminium. Osteodistrophy. Dementia.

INTRODUCCION

En 1972 ALFREY¹, en Denver (Colorado), comunicó la aparición de una epidemia de encefalopatía en 5 pacientes en diálisis caracterizada por alteraciones en el habla, mioclonias y demencia progresiva. Cuatro años más tarde este mismo autor² encuentra un aumento del aluminio en el músculo, hueso trabecular y sustancia gris cerebral en los pacientes fallecidos de esta «demencia dialítica», hallazgos confirmados posteriormente en otras regiones afectadas por este proceso³⁶.

En una encuesta realizada en Europa por la EDTA⁷ sobre 65 centros europeos de diálisis la incidencia de encefalopatía fue de 0,6 % pacientes en diálisis, de los que un 68 % presentaban un tipo de osteodistrofia renal

asociada caracterizada por dolores óseos y fracturas. La mayoría de los pacientes afectados (92 %) había sido tratado con agua procedente de la red o, a lo sumo, decalcificada, rica en aluminio, y existía una distribución regional predominante, encontrándose en zona de alta incidencia nuestra región de Cantabria, con un porcentaje de encefalopatía de 9,2/100 pacientes en diálisis y alta frecuencia de osteodistrofia fracturante.

Es precisamente esta alta incidencia y su posible correlación con el contenido en aluminio del agua de diálisis, la razón de este estudio.

MATERIAL Y METODOS

A) PACIENTES

Ciento diecinueve pacientes y 45 sujetos a control fueron clasificados en 7 grupos diferentes (tabla I):

GRUPO I: 45 sujetos sanos, control, donantes de sangre.

GRUPO II: 20 pacientes con función renal normal.

GRUPO III: 20 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) (Crs. mayor de 2,5 mg. %) no tratados con hemodiálisis.

Recibido: 7 de octubre de 1982.

En forma definitiva: 7 de enero de 1983.

Aceptado: 10 de enero de 1983.

Correspondencia: Dr. A. L. Martín de Francisco.

Servicio de Nefrología.

C. M. N. de Valdecilla.

Santander.

GRUPO IV: 30 pacientes con IRC en diálisis contra agua exclusivamente decalcificada (Al \bar{X} : $229 \pm 20,8 \mu\text{g/l.}$) no afectados de encefalopatía ni fracturas y con tiempo de tratamiento dialítico $17,5 \pm 12,7$ meses.

GRUPO V: 10 pacientes con IRC en diálisis contra un baño preparado con agua desionizada (Al \bar{X} : $< \mu\text{g/l.}$). Tiempo en diálisis: $33,8 \pm 12,7$ meses.

GRUPO VI: 21 enfermos con IRC en diálisis contra agua exclusivamente decalcificada (Al \bar{X} : $229 \pm 20,8 \mu\text{g/l.}$): 9 de ellos afectados de encefalopatía dialítica y todos ellos con fracturas óseas. Tiempo en diálisis: $42,2 \pm 12,3$ meses.

GRUPO VII: 18 enfermos con IRC en diálisis contra agua decalcificada, 5 pertenecientes al grupo VI y 13 al grupo IV, que recibieron un trasplante renal y alcanzaron un GFR > 50 ml/min. al menos durante 3 meses.

Todos ellos, excepto el grupo I, control, consumidores de hidróxido de aluminio (1-3 g/día). Los pacientes en diálisis recibían tres sesiones semanales de 4-5 horas o dos sesiones semanales de 9 horas, con una concentración de calcio en baño de $3,5 \text{ mEq/l.}$

B) ALUMINIO

Plasmático: Sangre extraída en vacío con heparina; tras centrifugación, el plasma fue almacenado en tubos de plástico.

Orina: Recogida y almacenada en recipientes de plástico lavados con agua desionizada.

Las mediciones se realizaron mediante espectroscopia de absorción atómica con espectrofotómetro Zeiss modelo F. M. D. 3, con cámara de grafito Perkin-Elmer HGA76 y sistema autosampling As-1.

Estudios por triplicado con orina y plasma en días diferentes. Controles quincenales del agua en pacientes dializados durante el período 1979-80. Expresión en $\mu\text{g/l.}$

Balances de aluminio: Calculando la distribución del aluminio únicamente sobre el volumen plasmático estudiamos las variaciones que ocurren entre el final de diálisis y el comienzo de la siguiente, es decir, durante el período interdialítico. Estas variaciones fueron analizadas en relación a la eliminación urinaria de aluminio durante ese período, resultando un balance teórico del mismo.

Estudio asimismo del balance semanal en 14 pacientes dializados 9 horas, dos veces por semana, y 16 pacientes dializados 4 horas, tres veces por semana; todos ellos pertenecen al grupo IV.

C) Expresión de resultados en $\bar{X} \pm \text{SD}$, aceptando como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ y muy significativo de $p < 0,001$.

RESULTADOS

No hay diferencias significativas entre las dosis de $\text{Al}(\text{OH})_3$ ingeridas por los grupos consumidores.

A) Aluminio plasmático (Fig. 1):

Grupo I:	$18,2 \pm 13,5$	$\mu\text{g/l.}$
Grupo II:	$45,3 \pm 32,4$	$\mu\text{g/l.}$
Grupo III:	109 ± 61	$\mu\text{g/l.}$
Grupo IV:		
— Prediálisis	237 ± 114	$\mu\text{g/l.}$
— Postdiálisis	409 ± 124	$\mu\text{g/l.}$
Grupo V:		
— Prediálisis	$102 \pm 41,06$	$\mu\text{g/l.}$

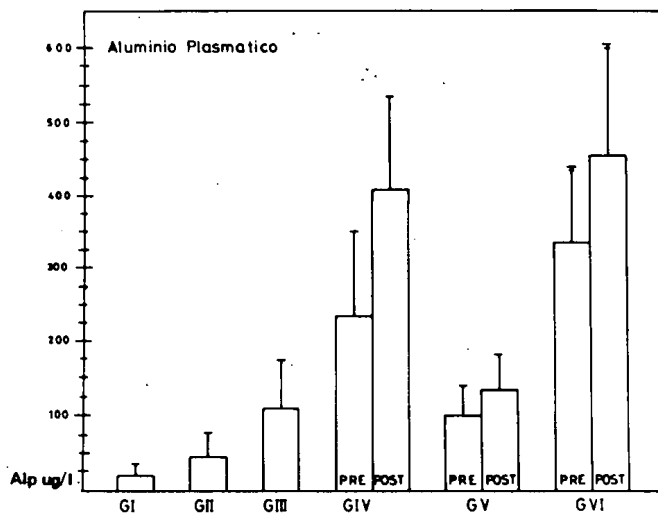


Fig. 1.—Concentraciones plasmáticas de aluminio en los diferentes grupos. PRE: Prediálisis. POST: Postdiálisis.

— Postdiálisis	135 ± 46	$\mu\text{g/l.}$
Grupo VI:		
— Prediálisis	337 ± 107	$\mu\text{g/l.}$
— Postdiálisis	459 ± 148	$\mu\text{g/l.}$
Grupo VII (Fig. 2):		
— Basal	$260 \pm 71,6$	$\mu\text{g/l.}$
— Primer mes	163 ± 44	$\mu\text{g/l.}$
— Tercer mes	104 ± 27	$\mu\text{g/l.}$
— Sexto mes	$69,6 \pm 25,7$	$\mu\text{g/l.}$
— Primer año	$39,4 \pm 21,5$	$\mu\text{g/l.}$
Eliminaciones urinarias entre 200-1200 $\mu\text{g/día.}$		

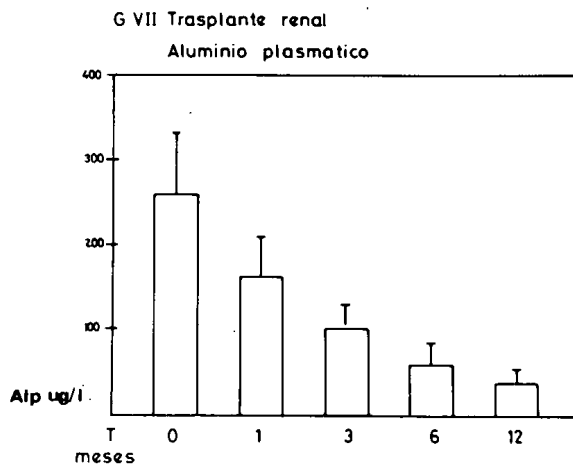


Fig. 2.—Niveles plasmáticos de aluminio en el grupo VII: pacientes trasplantados con GFR superior a 50 ml/min.

B) Balances de aluminio

1. Interdiálisis (Fig. 3):

— GRUPO IV:		
— Descenso medio de aluminio	516	$\mu\text{g.}$
— Eliminación urinaria	258	$\mu\text{g.}$
— Balance acumulado extra-vascular	$+ 258$	$\mu\text{g.}$
— GRUPO V:		
— Descenso medio de aluminio	99	$\mu\text{g.}$
— Eliminación urinaria	$97,2$	$\mu\text{g.}$

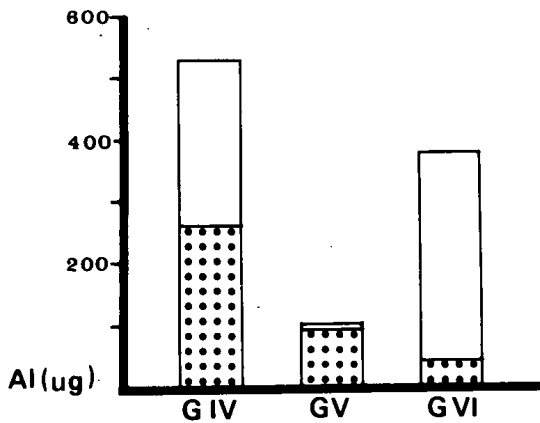


Fig. 3.—Balance de aluminio interdiálisis. Las eliminaciones urinarias de aluminio en los períodos interdiálisis (zona punteada en la figura) no explican el descenso del aluminio plasmático en los grupos IV y VI, sugiriendo un acúmulo extravascular.

— Balance acumulado extra-vascular	+ 5,4 μg.
— GRUPO VI:	
— Descenso medio de aluminio	366 μg.
— Eliminación urinaria	45 μg.
— Balance acumulado extra-vascular	+ 321 μg.

2. Semanal

— Pacientes dializados 9 h. dos veces por semana:	+ 432 μg.
— Pacientes dializados 4 h. tres veces por semana:	+ 921 μg.

C) Significación estadística:

— Fueron estadísticamente muy significativos ($p < 0,001$) los valores de aluminio plasmático en los siguientes grupos de factores:

- Grupo I-Grupo II.
- Grupo II-Grupo III.
- Prediálisis (IV y VI)-Postdiálisis (IV y VI).
- Prediálisis (IV)-Prediálisis (VI).
- Coeficiente de correlación en Grupo VII: $r=0,8510$.
- No fueron significativos (pNS).
- Prediálisis Grupo V-Grupo III.

DISCUSION

El aluminio constituye el 8 % de la corteza terrestre y es el metal más abundante en la tierra. Aunque el organismo humano probablemente posee importantes barreras epiteliales que dificultan su absorción, su toxicidad es altamente probable. En 1972 BERLYNE⁸ describió un síndrome de hematomas periorbitarios, anorexia, letargia y muerte en ratas con y sin insuficiencia renal después de la administración parenteral u oral de sales de aluminio.

El brote de encefalopatía de diálisis aparecido en Denver¹, y más tarde en otras unidades⁹⁻¹³, ha sido jus-

TABLA I

GRUPOS

- Control: Grupo I.
- Función renal normal: Grupo II.
- Insuficiencia renal: Grupo III.
- Hemodiálisis:
 - Sin fracturas ni encefalopatía:
 - Con agua no tratada: Grupo IV.
 - Con agua tratada: Grupo V.
 - Con fracturas y/o encefalopatía:
 - Con agua no tratada: Grupo VI.
- Trasplante renal: Grupo VII.

tificado por el depósito cerebral de aluminio⁴. En 1976, en Eindhoven (Holanda)³, apareció un brote de encefalopatía y osteodistrofia fracturante en una unidad de diálisis, mientras que un segundo centro de la misma ciudad, con agua del mismo área y similar técnica de diálisis y actitud terapéutica, se vio respetado. Ninguno de los dos empleaba tratamientos de agua, pero la concentración de aluminio en el líquido de diálisis de la unidad afecta fue quince veces superior al contenido en el agua de la red; este aluminio procedía de una protección catódica de dos electrodos de aluminio de 32,5 kg. cada uno que desaparecieron en 2 años. El traslado a un nuevo hospital controló la epidemia al reducir las concentraciones de aluminio en el agua.

Existe una incidencia regional de la enfermedad que se correlaciona con el contenido de aluminio del agua en Sheffield¹⁴, oeste de Escocia¹², Gran Bretaña¹⁵, y el contenido óseo en aluminio se correlaciona con los datos histológicos de osteomalacia que aparecen en estos pacientes^{5,16,17}. En 1979 ELLIS¹⁸, inyectando cloruro de aluminio intraperitonealmente en ratas normales reprodujo una lesión osteomalácica similar a la encontrada en pacientes con encefalopatía-osteodistrofia después de 8 semanas y en ausencia de hipofosfatemia.

En nuestra región de Cantabria el agua contiene elevadas cantidades de aluminio y la incidencia de encefalopatía ha sido quince veces superior a la media europea⁷; no se utilizó hasta recientemente un tratamiento reductor de dichas concentraciones para la utilización del agua en diálisis, con excepción de los pacientes incluidos en el grupo V. En el estudio sobre el balance de aluminio observamos que existe un paso durante la hemodiálisis desde el líquido hacia el plasma, produciéndose balances positivos de importancia si la concentración de aluminio es elevada (grupos IV y VI). Si la diálisis se realiza contra un bajo contenido en aluminio (inferior a 25 g/l.), como es el caso del grupo V, el balance, no constante, sigue siendo, aunque muy poco importante, ligeramente positivo, quizá debido a la existencia de bajas concentraciones plasmáticas de aluminio iónico, libre o ultrafiltrable, motivado por la alta ligazón protéica del mismo. Estos hallazgos corroboran los estudios de KAEHNY¹⁹ en el hombre y de KOVALCHICK²⁰ en el perro, que demuestran el paso del aluminio del dializado al plasma durante la hemodiálisis.

Entre las diálisis observamos un descenso de las tasas de aluminio plasmático. La eliminación renal no explica en su totalidad, según nuestros hallazgos, ese descenso, y a juzgar por la elevación del aluminio plasmático en pacientes consumidores de $\text{Al}(\text{OH})_3$ con insuficiencia renal (grupo III) en relación a los consumidores sin insuficiencia renal (grupo II) la eliminación renal es la vía de excreción más importante, siendo la excreción biliar prácticamente despreciable²⁰. Observamos, pues, una disminución interdiálisis que ha de ser interpretada como redistribución del aluminio fuera del plasma, verosíblemente hacia los tejidos entre los que cabría destacar hueso y cerebro.

Los balances en los grupos afectos (grupo VI) y no afectos (grupo IV) de encefalopatía-osteodistrofia fracturante son positivos y considerablemente iguales. Calculada teóricamente la ganancia oscila entre 0,5 y 1 mg. semanal, especialmente en aquellos que reciben tres sesiones semanales.

Si el aluminio total del cuerpo humano es inferior a 30 mg.²⁰ el paciente dializado contra baño rico en aluminio duplica su contenido en menos de un año. Por el contrario, los pacientes dializados contra un baño pobre en aluminio (grupo V), considerados globalmente, hacen un balance semanal prácticamente de cero, puesto que la moderada variación interdiálisis es excretada en la orina. Estos pacientes se comportan, en cuanto a sus tasas de aluminio plasmático, como aquellos con insuficiencia renal no dializados (grupo III), lo que induce a concluir que los niveles elevados tienen su origen fundamental en el consumo de hidróxido de aluminio.

El trasplante renal con éxito supone la solución definitiva del paciente urémico. Hemos podido estudiar un grupo de pacientes afectos de encefalopatía, osteomalacia fracturante o no afectados en cuanto a las variaciones de su aluminio plasmático y urinario. Es de destacar las elevadas cantidades de aluminio excretadas por la orina, especialmente en los primeros meses, y paralelamente al descenso progresivo de las cifras de aluminio sérico, hasta normalizarse antes del primer año y en algunos casos a los 6 meses.

Cinco de estos pacientes trasplantados que presentaban osteodistrofia fracturante severa, a medida que normalizaban sus cifras de aluminio plasmático consolidaron sus fracturas, desapareciendo los dolores óseos antes de los 6 meses en la mayoría. El papel del trasplante renal funcionando en la evolución de la encefalopatía de diálisis es discutido. En general, una vez comenzada la sintomatología la evolución es imparable, pese a alcanzar filtrados glomerulares casi normales²¹⁻²³, aunque existen éxitos en casos muy incipientes^{24,25}. Se comprende que siendo el hueso un tejido sometido a una renovación continua, el comportamiento de una lesión de este tipo sea diferente que el que pueda mantener el SNC, donde el tóxico acumulado no puede ser sustituido por jóvenes unidades. El único dato que diferencia a los pacientes afectados de los pacientes no afectos, ambos

dializados contra altas concentraciones de aluminio, es el tiempo en diálisis, que es superior en los pacientes con encefalopatía o/y osteodistrofia ($p < 0,001$). Esta mayor duración del tratamiento se corresponde lógicamente con un balance acumulativo superior de aluminio. Están, pues, justificadas las inversiones a realizar para disminuir las concentraciones en el agua de las regiones con alta concentración del mismo.

La ingesta oral de hidróxido de aluminio eleva los niveles plasmáticos, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal; este hecho, acentuado en presencia de hiperparatiroidismo²⁶, podría explicar algunos casos esporádicos de encefalopatía-osteodistrofia fracturante aparecidos en unidades con bajos contenidos de aluminio en agua; una gran cantidad de pacientes en el mundo utilizan compuestos derivados del aluminio como quelante del fósforo para la profilaxis del hiperparatiroidismo secundario, aspecto que lógicamente deberá ser revisado, habida cuenta de los factores que cabamos de discutir.

BIBLIOGRAFIA

1. ALFREY, A. C.; MISHALL, J. M.; BURKS, J.; CONTIGUGLIA, S. R.; RUDOLPH, H.; LEWIN, E., y 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., y KAEHNY, W. D.: «The dialysis encephalopathy syndrome». *N. Engl. J. Med.*, 294: 184-185, 1976.
3. FLENDRIG, J. A.; KRUIS, H., y DAS, H. A.: «Aluminium intoxication; the cause of dialysis dementia?». *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 13: 355-61, 1976.
4. WARD, M. K.; PIERIDES, A. M.; FAWCETT, P.; SHAW, D. A.; PERRY, R. H.; TOMLINSON, B. E., y 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., y KERR, D. N. S.: «Brain aluminium concentration encephalopathy». *Lancet*, 1: 9001-904, 1978.
6. PARSONS, V.; DAVIES, C.; GOODE, C.; OGG, C., y SIDDIQUI, J.: «Aluminium in bone from patients with renal failure». *Br. Med. J.*, 4: 273-275, 1971.
7. WING, A. J.; BRUNNER, F. P.; BRUNGER, H.; CHANTLER, C.; DONCKERWOLCKE, R. A.; GURLAND, H. J.; JACOBS, C.; KRAMER, P., y SELWOOD, N. H.: «Dialysis dementia in Europe. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association». *Lancet*, 2: 190-192, 1980.
8. BERLYNE, G. M.; YAGIL, R.; BEN-ARI, J.; WEINBERGER, G.; KNOPF, E., y DANNOVITCH, G. M.: «Aluminum toxicity in rats». *Lancet*, 1: 564, 1972.
9. MAHURKAR, S. D.; SALTA, R.; SMITH, E. C.; FHAR, S. K.; MEYERS, L., Jr., y DUNEA, G.: «Dialysis dementia». *Lancet*, 1: 1412-1415, 1973.
10. PLATTS, M. M.; MOORHEAD, J. H., y GREECH, P.: «Dialysis dementia». *Lancet*, 2: 149, 1973.
11. ELLIS, H. A., y PEART, K. M.: «Azotaemic renal osteodystrophy: A quantitative study on iliac bone». *J. Clin. Pathol.*, 83-89, 1973.
12. ELLIOTT, H. L.; DRYBURGH, F.; FELL, G. S.; SABET, S., y MACDOUGALL, A. I.: «Aluminium toxicity during regular haemodialysis». *Br. Med. J.*, 1: 1101-1103, 1978.
13. CARTIER, F.; ALLAIN, P.; GARY, J.; CHATEL, M.; MENAULT, F., y PECKER, S.: «Encephalopathie progressive des dialyses: Rôle de l'eau utilisée pour l'hémodialyse». *Nouv. Presse. Med.*, 7: 97-102, 1978.
14. PLATTS, M. M.; GOODE, G. C., e HISLOP, J. S.: «Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis». *Br. Med. J.*, 2: 657-660, 1977.
15. PARKINSON, I. S.; WARD, M. K.; FEEST, T. G.; FAWCETT, R., y KERR, D. N. S.: «Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. An epidemiological survey». *Lancet*, 1: 406-409, 1979.
16. ALFREY, A. C.; HEGG, A.; MILLER, N.; BERLT, T., y BERNS, A.: «Interrelationship between calcium and aluminium metabolism in

- dialyzed uremic patients». *Mineral. Electrolyte. Metab.*, 2: 81-84, 1979.
17. COURNOT-WITMER, G.; ZINGRAFF, J.; BOURDON, R.; DRÜEKE, T., y BALSAN, S.: «Aluminium and dialysis bone disease». *Lancet*, 2: 795, 1979.
 18. ELLIS, H. A.; MCCARTHY, J. H., y HERRINGTON, J.: «Bone aluminium in haemodialyzed patients and in rats injected with aluminium chloride: Relationship to impaired bone mineralization». *J. Clin. Pathol.*, 32: 832-844, 1979.
 19. KAEHNY, W. D.; ALFREY, A. C.; HOLLMAN, R. E., y SHORR, W. J.: «Aluminium transfer during hemodialysis». *Kidney Int.*, 12: 361-365, 1977.
 20. KOVALCHIK, M. T.; KAEHNY, W. D.; HEGG, A. P.; JACKSON, J. T., y ALFREY, A. C.: «Aluminium Kinetics during hemodialysis». *J. Lab. Clin. Med.*, 5: 712-720, 1978.
 21. BURKS, J. S.; ALFREY, A. C.; HUDDLESTONE, J.; NORENBURG, M. D., y LEWIN, E.: «A fatal encephalopathy in chronic haemodialysis patients». *Lancet*, 1: 764-768, 1976.
 22. MATTERN, W. D.; KRIGMAN, M. R., y BLUTHE, W. B.: «Failure of successful renal transplantation to reverse the dialysis-associated encephalopathy syndrome». *Clin. Nephrol.*, 7: 275-279, 1977.
 23. PIERIDES, A. M.; EDWARDS, W. G.; CULLUM, U. X.; McCALL, J. T., y ELLIS, H. A.: «Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness». *Kidney Int.*, 18: 115-125, 1980.
 24. SILKE, B.; FITZGERALD, G. R., y HANSON, S.: «Dialysis dementia and renal transplantation». *Dial. Transplant.*, 7 (5): 486-487, 1978.
 25. SULLIVAN, P. A.; MURNAGHAM, D. J., y CALLAGHAN, N.: «Dialysis dementia: Recovery after transplantation». *Br. Med. J.*, 1: 740-742, 1977.
 26. MAYOR, G. H.; SPRAGVE, S. M., y HOURANI, M. R.: «Parathyroid hormone-mediated aluminum deposition and egress in the rat». *Kidney Int.*, 17: 40-44, 1980.