

Impacto de la ingesta oral de hidróxido de aluminio sobre los niveles de aluminio plasmático y resultado del test de la desferroxiamina

M. Pérez Fontán, J. A. Cocho *, C. Fernández Rivera, A. Alonso y F. Valdés

Servicio de Nefrología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

* Laboratorio de Elementos Traza. Hospital General de Galicia. Santiago.

RESUMEN

Hemos estudiado en dos grupos de pacientes en programa de hemodiálisis el efecto de la ingesta oral de ligantes del fósforo conteniendo hidróxido de aluminio $Al(OH)_3$ sobre los niveles de aluminio plasmático basal y respuesta al test de la desferroxiamina (DFX). En un grupo (grupo 1) se comparó el efecto de la supresión de $Al(OH)_3$ durante una semana con ingesta continuada del ligante; en el otro (grupo 2), supresión durante una semana con supresión desde el día anterior a las determinaciones de aluminio plasmático.

En el grupo 1 no se objetivó un efecto consistente de la supresión prolongada de $Al(OH)_3$ sobre los niveles de aluminio plasmático, aunque se observó un marcado descenso de los mismos en la mayor parte de los pacientes; sin embargo, se identificó un subgrupo de pacientes con signos radiológicos y bioquímicos de hiperparatiroidismo secundario severo como rasgo común, en los que la retirada del $Al(OH)_3$ oral indujo aumento paradójico en las cifras de aluminio plasmático. En el grupo 2, el descenso en los niveles de aluminio plasmático tras supresión prolongada de $Al(OH)_3$ fue más consistente. En ambos grupos, el efecto de la supresión prolongada de $Al(OH)_3$ oral sobre el gradiente tras infusión de DFX fue errático, pero con clara interferencia de la ingesta de $Al(OH)_3$ en los resultados de la prueba.

Estos resultados deberían ser tenidos en cuenta a la hora de estandarizar las determinaciones de aluminio plasmático y el test de provocación con DFX.

Palabras clave: **Intoxicación aluminica. Hidróxido de aluminio. Aluminemia. Test de la desferroxiamina.**

IMPACT OF ORAL ALUMINUM HYDROXYDE INTAKE ON PLASMA ALUMINUM AND ON THE RESULTS OF DESFERROXIAMINE INFUSION TEST

SUMMARY

We have studied the effect of the oral intake of aluminum hydroxyde $Al(OH)_3$ on basal plasma aluminum levels, and also on the results of the desferroxiamine

Recibido: 30-VI-88.
En versión definitiva: 21-XI-88.
Aceptado: 21-XI-88.

Correspondencia: Dr. M. Pérez Fontán.
Servicio de Nefrología.
Hospital Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84.
15006 La Coruña.

(DFX) infusion test, in two groups of patients on chronic hemodialysis. In one group (group 1), with holding oral aluminum for one week was compared with continuing oral Al throughout the study; in the other (group 2), we compared $\text{Al}(\text{OH})_3$ with drawal for one week with omission of Al during the day preceding every plasma aluminum determination.

In group 1, no consistent effect of prolonged $\text{Al}(\text{OH})_3$ discontinuation on plasma aluminum levels could be demonstrated, although a marked decrease in plasma aluminum was observed in most patients; this notwithstanding, a subgroup was identified, characterized by biochemical and radiologic features of severe secondary hyperparathyroidism, in which prolonged $\text{Al}(\text{OH})_3$ discontinuation was followed by a paradoxical rise in plasma aluminum levels. In group 2, a consistent decrease in basal plasma aluminum levels could be demonstrated. In both groups, the impact on plasma aluminum increment after DFX infusion was erratic, but $\text{Al}(\text{OH})_3$ clearly interfered with the results of the test.

These results should be taken into account if plasma aluminum determination and the DFX infusion test are intended to be used for the diagnosis of aluminum bone disease.

Key words: **Aluminum bone disease. Aluminum hydroxyde. Plasma aluminum. Desferrioxamine infusion test.**

Introducción

El papel que juega el aluminio (Al) en la génesis de la osteomalacia en diálisis parece actualmente fuera de toda duda¹. Un diagnóstico precoz y fiable de la enfermedad ósea aluminica proporciona evidentes ventajas clínicas y terapéuticas. Dados los evidentes problemas que plantea la biopsia ósea iterativa², el método diagnóstico de elección¹, otros métodos no invasivos han intentado complementarla, contribuyendo a la valoración diagnóstica y facilitando el seguimiento y control del tratamiento³. Las determinaciones seriadas de Al plasmático (Alp) y la respuesta al test de provocación con desferrioxamina (DFX) han sido utilizadas con resultados variables³⁻⁷, pero en todo caso con una sensibilidad y especificidad lejos de lo ideal.

Recientemente se ha llamado la atención sobre el posible efecto a corto plazo de la ingesta de ligantes del fósforo conteniendo Al (particularmente hidróxido de Al, $\text{Al}(\text{OH})_3$), sobre los niveles de Alp^{8, 9}. La posibilidad de introducir un artefacto en la determinación de Alp y resultado del test de la DFX es evidente, si no se presta atención a este factor. En algunos centros se suprime rutinariamente la ingesta oral de $\text{Al}(\text{OH})_3$ unas horas antes de determinar niveles de Alp.

Hemos estudiado, en una población de pacientes urémicos en programa de hemodiálisis (HD), el efecto de la supresión del aporte de $\text{Al}(\text{OH})_3$ sobre los niveles plasmáticos basales de Al (Alb), así como sobre el resultado del test de la DFX.

Material y métodos

Nuestra población en HD (n = 42) fue inicialmente dividida al azar en dos grupos. En uno de ellos (grupo 1) comparamos el efecto de la retirada del $\text{Al}(\text{OH})_3$ durante la semana previa a las determinaciones de Alp con una situación de ingesta mantenida del ligante durante el estudio. En el otro grupo (grupo 2), el efecto de la retirada del $\text{Al}(\text{OH})_3$ durante una semana fue comparado con el de la supresión del $\text{Al}(\text{OH})_3$ desde el día anterior a cada determinación de Alp (unas dieciocho horas).

Dado su papel potencial en la absorción digestiva del Al¹⁰, se suspendió la toma oral de calcitriol una semana antes de cada fase del estudio. Cada uno de los dos grupos se dividió en dos mitades, siendo estudiada la mitad de los pacientes primero tras supresión prolongada de $\text{Al}(\text{OH})_3$ y la otra mitad tras supresión corta o no supresión.

Dieciocho pacientes no presentaron variación significativa ($\leq 0,3$ mg/dl.) en los niveles de fósforo sérico tras supresión de $\text{Al}(\text{OH})_3$ durante una semana, por lo que se interpretó que no cooperaban en la toma de ligantes del fósforo y/o en las condiciones impuestas para el estudio; por ello no se les consideró en la valoración de los resultados y los grupos quedaron constituidos de la siguiente manera:

a) *Grupo 1.* Doce pacientes (11 varones y una mujer), con una edad media de cuarenta y un años y una permanencia media en HD de ochenta meses. Recibían una dosis postprandial de $\text{Al}(\text{OH})_3$ de $2,2 \pm 0,8$ g/día; nueve tomaban calcitriol (0,12-0,25

mcg/día). Su ferritina sérica era 316 ± 300 ng/ml; su fosfatasa alcalina (FAI) era 245 ± 358 mU/ml. (muy elevada en tres), y su gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT), 22 ± 20 mU/l. (elevada levemente en uno). El estudio radiográfico de manos mostraba signos acusados de resorción subperióstica en tres casos y discreta osteopenia en cinco.

b) *Grupo 2.* Doce pacientes (cinco varones y siete mujeres), con una edad media de cincuenta y cuatro años y una permanencia media en HD de cuarenta y cinco meses ($p < 0,05$ respecto al grupo 1). Recibían $1,8 \pm 1,1$ g/día de $Al(OH)_3$, y nueve tomaban calcitriol ($0,12-0,50$ mcg/día). Su ferritina era de 315 ± 314 ng/ml.; su FAI, 193 ± 283 mU/ml. (elevada en tres), y su CGT, 87 ± 226 mU/l. (elevada en dos). Radiológicamente, sólo un paciente mostraba signos de resorción subperióstica y seis osteopenia discreta.

Al inicio de la primera HD de la semana se extrajo sangre para Alp basal (Alb); durante la última hora de la citada sesión de HD y hora siguiente se infundieron 40 mg/kg. de peso de DFX en suero fisiológico. Al inicio de la segunda HD de la semana se extrajo sangre para Alp final (Alf), calcio (Ca), fósforo (P) e iPTH (RIA C-terminal). Las muestras para determinación de Alp fueron extraídas a través de la aguja de punción del acceso vascular con jeringa de plástico heparinizada, e inmediatamente transferidas a tubos de poliestireno tratados (lavado con ácido nítrico al 10 % durante cuarenta y ocho horas, aclarado con agua bidestilada y secado en estufa sin contacto con elementos metálicos); a continuación se procedía a centrifugado de las muestras, evitando en todo momento el contacto con elementos contaminantes (agujas, gradillas metálicas...). Los niveles de Alp se determinaron mediante espectrometría de absorción atómica en horno de grafito.

El contenido de Al en el suministro de agua de nuestra unidad de HD osciló de 3 a 10 mcg/l. a lo largo del estudio. El análisis estadístico se efectuó mediante el test de la t de Student para datos pareados y no pareados.

Resultados

En el grupo 1 (tabla I, fig. 1a), la retirada del $Al(OH)_3$ provocó un marcado descenso en los niveles de Alp (tanto Alb como Alf) en ocho pacientes. Sin embargo, cuatro pacientes mostraron aumento en los niveles de Alb ($n = 3$) y/o Alf ($n = 4$) tras supresión de $Al(OH)_3$. Estos pacientes fueron analizados en cuanto a enfermedad de base, sexo, edad, tiempo en HD, dosis de $Al(OH)_3$ y calcitriol y metódica de ingesta, situación analítica y de anemia, sin que se observaran diferencias con el resto del grupo 1. Sin embargo, sí se observaron diferencias en los paráme-

Tabla I. Resultados. Grupo 1

	No supresión de $Al(OH)_3$	Supresión una semana de $Al(OH)_3$	p
Aluminemia basal (mcg/l.)	90 ± 69	67 ± 39	NS
Aluminemia post-DFX (mcg/l.)	254 ± 106	246 ± 121	NS
Gradiente test DFX (mcg/l.)	164 ± 66	170 ± 97	NS
Calcio (mg/dl.)	$9,6 \pm 1,3$	$9,2 \pm 1,0$	NS
Fósforo (mg/dl.)	$5,8 \pm 2,4$	$7,5 \pm 2,8$	$= 0,02$
iPTH (ng/ml.)	$4,5 \pm 3,1$	$5,8 \pm 4,0$	$= 0,04$

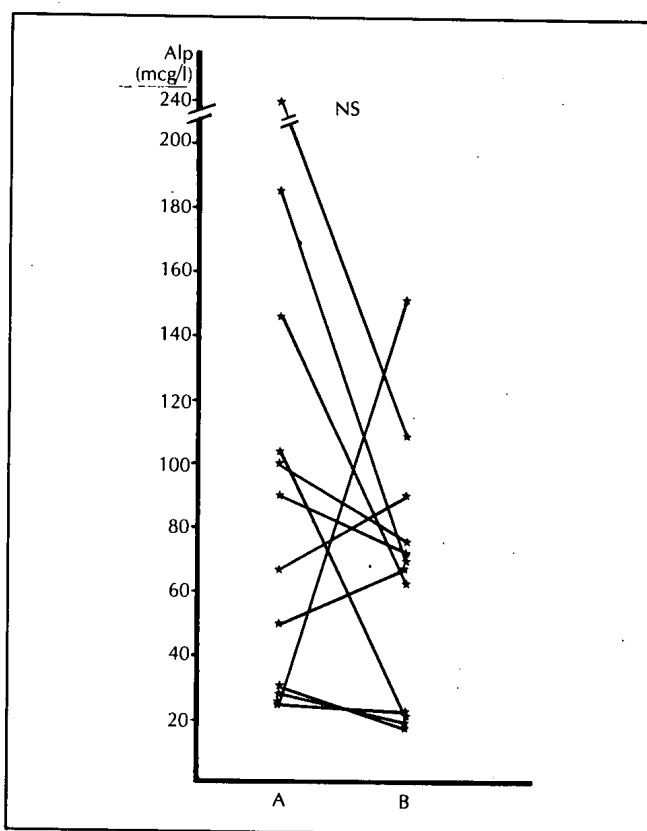


Fig. 1a.—Grupo 1. Aluminio plasmático basal sin retirada del $Al(OH)_3$ oral (A) y tras suspenderlo una semana (B).

tros de osteodistrofia renal: la FAI de este subgrupo era 590 ± 479 vs 73 ± 16 (mU/ml.) de los otros ocho pacientes, y la iPTH, $9,6 \pm 3,3$ vs $3,4 \pm 2,7$ (ng/ml.); este subgrupo incluía las tres iPTH más elevadas, las cuatro FAI más elevadas y los tres casos de resorción subperióstica significativa del grupo 1.

En cuanto al incremento de Alp tras infusión de DFX, la diferencia global entre ambas fases fue mínima (tabla I), al variar Alb y Alf casi siempre en el mismo sentido. Sin embargo, dos pacientes mostraron un gradiente superior a 200 mcg/l. en ambas fases del estudio, pero cuatro pacientes (dos en cada fase) sólo mostraron un gradiente superior a 200 en una de las fases.

En cuanto al grupo 2 (tabla II, fig. 1b), el Alb bajó acusadamente en 11 de 12, y el Alf en 10 de 12 pacientes, tras supresión prolongada de Al(OH)₃. En tan sólo un paciente se observó subida aislada de Alf (pero no de Alb) tras supresión prolongada. Ningún paciente en este grupo mostraba signos marcados de hiperparatiroidismo secundario (HPTS). El gradiente tras infusión de DFX fue superior a 200 mcg/l. en los mismos cuatro pacientes en ambas fases del estudio, pero mucho menos significativo tras retirada prolongada de Al(OH)₃ (323 ± 94 vs 238 ± 47 mcg/l.).

Tabla II. Resultados. Grupo 2

	Supresión Al(OH) ₃ día previo	Supresión una semana de Al(OH) ₃	p
Aluminemia basal (mcg/l.).	77 ± 54	41 ± 12	= 0,02
Aluminemia post-DFX (mcg/l.).	257 ± 158	196 ± 81	= 0,06
Gradiente test DFX (mcg/l.).	180 ± 118	155 ± 73	NS
Calcio (mg/dl.)	9,7 ± 0,6	9,2 ± 1,1	NS
Fósforo (mg/dl.)	6,1 ± 1,6	8,2 ± 2,2	- 0,02
iPTH (ng/ml.)	3,1 ± 2,8	3,7 ± 2,5	NS

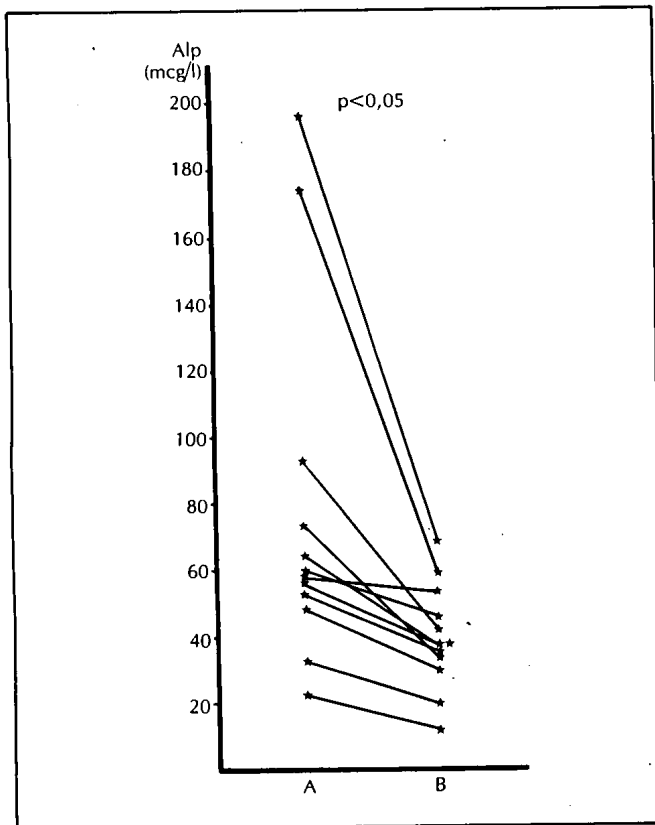


Fig. 1b.—Grupo 2. Aluminio plasmático basal tras supresión corta (dieciocho horas) (A) y larga (una semana) (B) del Al(OH)₃ oral.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio sugieren, en consonancia con otros previos⁹, que la ingesta oral de Al(OH)₃ tiene un efecto definido a corto plazo sobre los niveles plasmáticos de Al. Además, la simple supresión de la ingesta de Al(OH)₃ desde el día previo a la determinación de Alp reduce, pero en modo alguno suprime, la interferencia. Ello sugiere que, aunque la absorción digestiva de Al parece ser más activa en estómago y duodeno¹¹, la conocida permanencia prolongada del Al(OH)₃ en el colon de los pacientes en HD podría generar un componente de absorción de Al menos activo, pero más continuado, lo que daría a este segmento del tracto digestivo un papel significativo en la absorción de Al, explicando que continúe el descenso en los niveles de Alp tras varios días de supresión del Al(OH)₃ oral. En todo caso, parece razonable suspender la ingesta oral de Al(OH)₃ varios días antes de cada determinación de Alp para reducir al mínimo la posible interferencia.

El impacto de la retirada del Al(OH)₃ oral sobre los resultados del test de la DFX fue errático debido, al menos en parte, a que la interferencia actuaba en el mismo sentido sobre los dos valores que determinan el gradiente (Alb y Alf). Aunque la diferencia entre gradientes según el tiempo de supresión no fue significativa, por lo que no se puede hablar de variaciones en la interpretación del test de la DFX, parece evidente que la ingesta mantenida de Al(OH)₃ interfiere con los resultados de la prueba y dificulta su estandarización. Ello podría explicar, al menos parcialmente, la limitada especificidad y sensibilidad del test de la DFX^{4, 5}.

Los pacientes con Alb más elevado en situación de no supresión o supresión corta de Al(OH)₃ oral fueron los que mostraron descensos más acusados de Alb tras supresión prolongada (figs. 1a y 1b), mientras que la variación era mucho menor en los que mostraban niveles bajos de Alp. Esto apoya el concepto vigente sobre la existencia de pacientes hiperabsorbedores de Al^{13, 14}, ya que una eventual hiperabsorción digestiva de Al explicaría tanto los niveles plasmáticos elevados como el descenso marcado tras retirar el Al(OH)₃ oral. El efecto sobre el gradiente de Alp tras infusión de DFX fue errático en estos pacientes, como en el conjunto de la población estudiada; sin embargo, este subgrupo se veía más afectado por la interferencia, ya que incluía los pacientes con test positivo o en el límite de la significación. Así, en el grupo 1 cuatro pacientes presentaron gradiente mayor o menor de 200 mcg/l. según las condiciones de ingesta de Al(OH)₃ oral, mientras en el grupo 2 los cuatro pacientes con gradiente superior a 200 bajaron de un valor medio de 323 mcg/l. (claramente positivo) a otro de 238 mcg/l., que algunos autores seguirían considerando positivo, pero otros valora-

rían como dudoso⁵. Así pues, es en los pacientes con mayor riesgo de intoxicación aluminica (en unidades con agua tratada) en los que el Al(OH)₃ oral interfiere más con el Alp y el test de la DFX como marcadores de aquélla, lo que resalta la necesidad de tener en cuenta este factor a la hora de valorar los resultados de ambas pruebas.

Nuestra subpoblación de pacientes con signos bioquímicos y radiográficos acusados de HPTS^{T2} mostró un comportamiento peculiar. Estos pacientes mostraron una elevación paradójica de los niveles de Alp tras retirada del Al(OH)₃ oral. La explicación de este fenómeno, que claramente requiere confirmación con un número suficiente de casos, no sería clara, pero podría especularse que la supresión del Al(OH)₃ y calcitriol orales generara en estos pacientes una más viva respuesta de aumento en la actividad paratiroidea; ello podría, por un lado, generar un aumento en la absorción digestiva del Al de otros componentes de la dieta^{15, 16}, y por otro, producir una redistribución del Al del hueso a la sangre y otros tejidos, debido al aumento de turnover óseo. El aumento de Alp procedería pues, en estos casos, de mayor absorción digestiva y reabsorción ósea.

En conclusión, consideramos que se debe prestar mayor atención a la supresión del aporte oral de Al(OH)₃, antes de determinar niveles plasmáticos de Al, si lo que se desea es utilizar el Alp como marcador de depósito óseo de Al. La retirada del Al(OH)₃ oral se debe realizar varios días, y no unas horas, antes de la determinación. Los pacientes con signos muy acusados de hiperparatiroidismo secundario podrían beneficiarse de un enfoque diferente, ya que la supresión prolongada del Al(OH)₃ oral podría tener a su vez efecto sobre los niveles de Alp.

Bibliografía

1. Coburn JW y Slatopolsky E: Vitamin D, parathyroid hormone and renal osteodystrophy. En *The Kidney*. Ed. por BM Brenner y FC Rector. WB Saunders. Philadelphia, 1986, 1657-1729.
2. Heaf JG, Joffe P, Pødenphant J y Andersen JR: Noninvasive diagnosis of uremic osteodystrophy: Uses and limitations. *Am J Nephrol* 7:203-211, 1987.
3. Nebeker HG, Andress DL, Milliner DS, Ott SM, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Sherrard DJ y Coburn JW: Indirect methods for the diagnosis of aluminum bone disease: plasma aluminum, the desferrioxamine infusion test and serum iPTH. *Kidney Int* 29 (supl. 18):96-99, 1986.
4. Malluche HH, Smith AJ, Abreo K y Faugere MC: The use of desferrioxamine in the management of aluminum accumulation in bone in patients with renal failure. *New Engl J Med* 311:140-144, 1984.
5. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky EA y Coburn JW: Use of the desferrioxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 101:775-780, 1984.
6. Berland Y, Charhon SA, Olmer M y Meunier PJ: Predictive value of desferrioxamine infusion test for bone aluminum deposits in hemodialyzed patients. *Nephron* 40:433-435, 1985.
7. Piccoli A, Norio M, Andriani M y Borsatti A: Evidence for a cutoff value of desferrioxamine infusion test for bone aluminum in hemodialyzed patients taking Al(OH)₃. *Clin Nephrol* 26:146-149, 1986.
8. Brahm M: Serum aluminum in non-dialyzed chronic uremic patients before and during treatment with aluminum-containing phosphate-binding gels. *Clin Nephrol* 25:231-235, 1986.
9. Boyce NW, Holdsworth SR, Thomson NM y Atkins RC: Rapid alterations in plasma aluminum in association with varied oral aluminum intake in dialysis patients. *Nephron* 45:164, 1987 (carta).
10. Demontis R, Leflon A, Fournier A, Tahiri Y, Herve M, Moriniere Ph, Abdul-Massih Z, Atik H, Belbrik S, Renaud H y Plaquet R: Lalpha(OH) vitamin D3 increases plasma aluminum in hemodialyzed patients taking Al(OH)₃. *Clin Nephrol* 26:146-149, 1986.
11. Ihle BU y Becker GJ: Gastrointestinal absorption of aluminum. *Am J Kidney Dis* 6, 5:302-305, 1985.
12. Chan YL, Furlong TJ, Cornish CJ y Posen S: Dialysis osteodystrophy. A study involving 94 patients. *Medicine (Balt.)* 64:296-309, 1985.
13. Cannata JB y Drüeke T: Absorción gastrointestinal de aluminio. Análisis de factores implicados. *Nefrología* 6 (supl. 3):79-86, 1986.
14. Mocan MZ, Boyce BF, Briggs JD, Forwell MA, Halls DJ y Junor BJR: Aluminium absorption in chronic renal failure. *Nefrología* 6 (supl. 3):87-90, 1986.
15. Mayor GH, Keiser JA y Paok K: Aluminium absorption and distribution: Effect of parathyroid hormone. *Science* 197:1187-1189, 1977.
16. Mayor GH, Sprague SM, Hourani MR y Sánchez TV: Parathyroid hormone-mediated aluminium deposition and egress in the rat. *Kidney Int* 17:40-44, 1980.