

Niveles de aluminio en líquidos de diálisis y sueros de enfermos con insuficiencia renal crónica de la comunidad andaluza

M. López Artíguez, M. L. Soria y M. Repetto

Instituto Nacional de Toxicología. Sevilla.

RESUMEN

Tras establecer la fiabilidad del método analítico utilizado, se realiza una evaluación de las concentraciones de aluminio en sueros de enfermos que se dializan en diferentes centros sanitarios de la comunidad andaluza, así como de las correspondientes aguas y líquidos de diálisis. Se comparan los resultados obtenidos con los de un estudio de la CEE.

Palabras clave: **Aluminio. Líquido de diálisis.**

ALUMINIUM IN DIALYSIS FLUID AND SERUM FROM PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE IN THE ANDALUSIAN COMMUNITY

SUMMARY

It has been the authors' aim, after establishing the reliability of our analytical method, to carry out the evaluation of concentrations of aluminium in serum of patients dialysed in different health centres of the Andalusian community, as also the corresponding water and dialysis liquids. The results obtained are compared with those of an EEC study.

Key words: **Aluminium. Dialysate.**

Introducción

El conocimiento del papel del aluminio como agente tóxico ha ido de la mano del progreso de la diálisis y de su generalización como tratamiento sustitutivo en la insuficiencia renal crónica. Ha sido implicado en la etiología de diferentes trastornos neurológicos, tales como la demencia senil y presenil de Alzheimer, esclerosis amiotrófica lateral, demencia de Parkinson y encefalopatía de diálisis^{1, 2}. Por otra parte, el aluminio es responsable de un trastorno en la mineralización ósea que presentan algunos enfermos sometidos a tratamiento dialítico que padecen una osteomalacia fracturante; se ha demostrado el

depósito de esta sustancia en el frente de calcificación y se ha conseguido reproducir experimentalmente la lesión ósea inyectando cloruro de aluminio intraperitoneal en ratas³.

El origen del problema en la toxicidad por aluminio del paciente con insuficiencia renal crónica reside tanto en una insuficiente eliminación del metal como consecuencia de la insuficiencia renal como en un aporte excesivo. Este puede ser proveniente de los compuestos de aluminio que estos pacientes ingieren para controlar la homeostasis de los fosfatos, como de una ganancia excesiva a través del agua de diálisis.

El aluminio se encuentra generalmente en bajas concentraciones en las aguas naturales y en los alimentos, pero durante la purificación de las aguas en las estaciones de suministro se añaden cantidades significativas de sulfato de alúmina como agente floculante. En algunas zonas, lo que explica la incidencia regional de las formas epidémicas de intoxicación aluminica, los servicios municipales utilizan grandes cantidades de este sulfato de alúmina para mejorar la

Recibido: 29-IX-88.

En versión definitiva: 21-XI-88.

Aceptado: 22-XI-88.

Correspondencia: Dr. M. López Artíguez.
Instituto de Toxicología.
Apartado de Correos 863.
41080 Sevilla.

turbidez de las aguas. Tras la reducción del contenido de aluminio en las aguas, utilizando ósmosis inversa y/o desionización, se consiguió erradicar la forma epidémica de la enfermedad, quedando por definirse con exactitud cuál es el nivel crítico de aluminio en el líquido de diálisis que asegure un balance cero o negativo para el paciente.

El problema preocupó a la Comisión de las Comunidades Europeas, que en 1982 patrocinó una reunión en Luxemburgo⁴ y posteriormente en 1983⁵ redactó una directiva para la protección de los pacientes dializados mediante disminución de la exposición al aluminio, que fue modificada en 1985⁶ y que dio lugar a un programa de acción de control de calidad en la determinación del aluminio en las aguas y líquidos de diálisis, así como en plasma o suero, dadas las dificultades que presentan estos análisis.

Durante los últimos años se ha producido un gran progreso en la metodología analítica de este elemento, como lo prueba el hecho de que en 1962 la concentración media de aluminio en suero de un grupo de voluntarios sanos era de 800 µg/l.; en 1971, otro grupo normal presentaba 109 µg/l.⁷, mientras que en la actualidad se considera como valor normal el de 2 µg/l.⁸

La mayoría de los autores emplean para la determinación la técnica de espectrofotometría de absorción atómica electrotermic^{9, 10}. Otros autores utilizan espectrometría de emisión atómica de plasma generado por inducción¹¹ y otros activación neutrónica¹², y para la determinación de aluminio en agua, métodos colorimétricos de flujo continuo¹³.

Paralelamente se han extremado las precauciones para evitar la contaminación de las muestras por un elemento tan ubicuo presente en el polvo, humos, vidrios, etc.

El objetivo de este estudio es el establecimiento de la fiabilidad del método analítico en la determinación de aluminio y el estudio de los niveles de aluminio en aguas, líquidos de diálisis y sueros en enfermos dializados en diferentes centros.

Material y métodos

Instrumentación

Para la medida de las absorbancias se ha empleado un espectrofotómetro de absorción atómica modelo 2380, equipado con cámara de grafito HGA-500 e inyector automático AS-40, todos de la casa Perkin-Elmer. La radiación de resonancia se obtuvo con una lámpara de cátodo hueco de Instrumentation Laboratory con una intensidad de corriente de 9 mA y con una rendija de 0,7 nm. La línea de resonancia de 309,3 nm fue usada para las medidas analíticas. Los tubos pirolíticos para el horno de grafito fueron

de Perkin-Elmer, referencia 070699. Como corrector de fondo del instrumento se utilizó un sistema de arco de deuterio.

Reactivos y material

Aluminio en cinta del 99,99 % (Merck). Acido clorhídrico y nítrico concentrados calidad Suprapur (Merck). Tritón X-100 (Sigma). Como modificador de matriz se ha empleado nitrato magnésico hexahidrato (Merck). Todo el agua empleada en los análisis fue purificada con un sistema Milli-Q (Millipore Corporation) a una resistencia de 18 megohms/cm. Todo el material empleado fue de poliestireno cristalino y las micropipetas de la casa Eppendorff.

Por evitar la contaminación, todo el material, puntas de pipetas automáticas, contenedores de muestras y copas del inyector automático se sumergen en ácido nítrico al 10 % durante una noche. Posteriormente se lavan varias veces con agua ultrapura y se secan a temperatura ambiente en recipiente cubierto.

Procedimiento analítico

La muestra de suero se diluye en igual volumen de una solución de tritón X-100 al 1/1.000 y se coloca en la copa del dosificador automático. Se inyectan 10 µl. de la solución. Alternativamente se introducen en el tubo de grafito 10 microlitros de una solución acuosa al 0,2 % de nitrato magnésico. Las soluciones estándar conteniendo 20, 40, 80 y 100 microgramos de aluminio por litro se someten a igual tratamiento que las muestras. Como blanco se emplea agua ultrapura dosificada también con solución de nitrato de magnesio. El resultado obtenido con el blanco se sustrae de todos los resultados analíticos. Las medidas de absorbancias se realizan con la modalidad de área de pico.

Las aguas y líquidos de diálisis se introducen directamente en el tubo de grafito, añadiéndoles también el modificador de matriz.

En la tabla I se encuentran los parámetros de la cámara de grafito empleados en el análisis.

Método de adiciones

Para comprobar que el suero no tiene influencia de matriz en la medida se aplicó el método de adiciones. Para ello se tomaron sueros de concentración conocida procedentes del programa de control de calidad interlaboratorios preparados por el Robens Institute, University Surrey, Guilford (Inglaterra), a los que se les adicionaron 30 nanogramos/ml de Al. Se eligieron sueros de alta y baja concentración para ver si la recuperación era similar.

Pacientes

Se estudiaron 156 muestras de sueros de enfermos

con insuficiencia renal, 86 hombres y 70 mujeres, sometidos a tratamiento: 141 a hemodiálisis y 15 a diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD) durante diferentes períodos de tiempo entre los años 1972 y 1987 en centros sanitarios de Sevilla y Cádiz.

Por otra parte, y en muestras del Hospital General de Cádiz, provisto de tratamiento de agua con ósmosis inversa, se determinaron las concentraciones de aluminio, del agua de la red, postdecalcificación, drenaje de ósmosis, después del tratamiento con ósmosis inversa, concentrado de líquido de diálisis, concentrado final de líquido dializante, así como concentrado de líquido de diálisis de CAPD.

Resultados y discusión

En la figura 1 se representa la curva de calibrado correspondiente a concentraciones de aluminio en agua de 20, 40, 80 y 100 µg/l y del blanco. La sensibilidad definida como la concentración que da el 1 % de absorbancia es de 5 µg/l. La curva deja de ser lineal a partir de 80 microgramos por litro. Las precisiones (porcentaje relativo a las desviaciones estándar) fueron del 2,5, 1,48, 2,30 y 2,58 %, y la del blanco, del 60 %.

Los resultados respecto al método de adiciones se expresan en la tabla II.

Los porcentajes de recuperación en sueros con concentraciones inferiores a 60 ng/ml fueron del 90 al 99 %, siendo más pobre (65 %) en la concentración superior. Estos altos porcentajes indican que la matriz del suero no influye y puede compararse con la curva de calibrado obtenida con soluciones acuosas.

En la tabla III se indica el porcentaje de pacientes cuya concentración en aluminio se halla en cada uno de los tres niveles considerados por la Comunidad Económica Europea, según las concentraciones

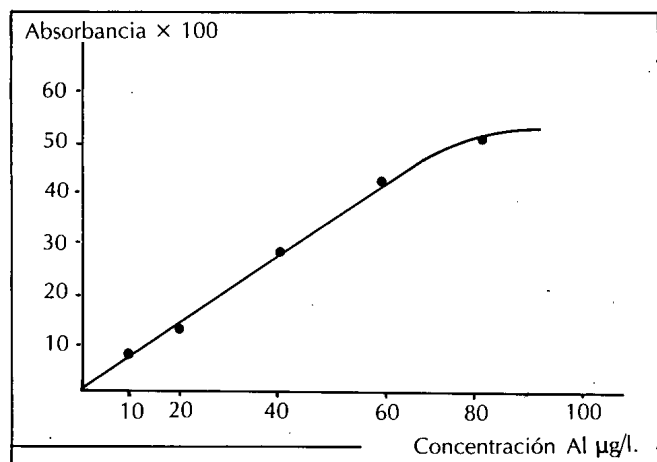


Fig. 1.—Curva de calibrado de aluminio en agua.

Tabla I. Programa térmico para la determinación de ultratrazas de aluminio en el horno de grafito

Peso	Temp. (°C)	Ramp. (s)	Hold (s)	Flujo int. (ml/min.)
1	90	1	20	300
2	130	15	30	300
3	600	10	15	300
4	1.600	5	20	300
5	2.500	0	3	10
6	2.650	1	3	300
7	20	2	15	300

Tabla II. Porcentaje de recuperación de aluminio en suero

Muestra	Al en suero (ng/ml.)	Cantidad de Al adicionado (ng/ml.)	Cantidad encontrada (mg/ml.)	Recuperación %
1	25,23	30	53,90	97,36
2	38,60	30	68,00	99,12
3	48,83	30	78,33	96,04
4	59,90	30	81,00	90,10
5	72,00	30	80,00	78,93

séricas o plasmáticas encontradas en los preceptivos análisis trimestrales; dichos niveles son: a) de 60 a 100 µg/l, que representa un aumento excesivo de la carga corporal del elemento; b) entre 100 y 200 µg/l, que exigiría un aumento en la frecuencia de los controles y un reforzamiento de la vigilancia sanitaria del paciente; c) niveles superiores a 200 µg/l, que no debían ser jamás sobrepasados en un paciente.

Comparando las cifras aquí expuestas con las contenidas en el informe de Berlin y cols.¹⁴, basado en el estudio realizado en la Comunidad Económica Europea sobre 22.985 pacientes, vemos que el porcentaje de individuos con menos de 100 µg/l ha sido prácticamente igual a la media de la Comunidad Económica Europea (79,5 %) entre 100-200 µg/l, algo superior a la media europea (14,5 %), y el superior a 200 µg/l., muy inferior a los datos contenidos en el informe (6 %).

Para conocer qué sistema de tratamiento aporta mayor cantidad de aluminio se compararon los valores medios de concentraciones obtenidas con los enfermos tratados con hemodiálisis y los de CAPD. En la tabla IV se indica el número de enfermos tratados por cada sistema y los correspondientes valores medios de concentración de aluminio.

Las muestras estudiadas en el Hospital General de Cádiz, en las que se determinan los valores de alumi-

Tabla III. Distribución proporcional de pacientes (porcentaje según niveles de Al. sérico)

Concentración de Al (ng/ml.)	Sevilla		Cádiz		X (%)	N.º pacientes
	H (%)	M (%)	H (%)	M (%)		
< 100	67,54	73,14	85,53	81,08	77,09	123
100-200	29,41	26,86	13,43	18,91	22,15	32
> 200	2,94	0,00	0,00	0,00	0,73	1
Total						156

H = hombres. M = mujeres.

Tabla IV. Valores medios de Al de sueros de enfermos tratados en hemodiálisis y CAPD

Tratamiento	N.º de enfermos	Concentración media de Al (ng/l.)
Hemodiálisis	141	56,17
CAPD	15	39,13

nio en los diferentes pasos seguidos por el agua utilizada para la diálisis, así como en los líquidos de diálisis, quedan expresadas en la tabla V.

Discusión y conclusiones

El paciente con insuficiencia renal crónica está sometido a la posibilidad de intoxicación aluminica, motivado por la ingesta de hidróxido de aluminio y por el contenido de aluminio en el agua utilizada para configurar el líquido dializante. Teniendo en cuenta las alteraciones tóxicas conocidas en estos pacientes motivadas por dicho elemento, parece razonable mantener un control analítico en la determinación del aluminio, tanto en los pacientes como en los líquidos utilizados para su depuración extrarrenal. El proceso de determinación de tales niveles no está exento de dificultades, no solamente tecnológicas, sino derivadas de la contaminación de un elemento tan universalmente presente.

Tabla V. Concentración de Al en aguas y líquidos de diálisis

Muestra	Al (µg/l.)
Agua red	120,15
Postdescalcificación	106,10
Drenaje de ósmosis	114,21
Postósmosis	25,10
Agua de diálisis	< 5
Concentrado (HD)	22,41
Líquido dializante (HD)	12,71
Líquido dializante (CAPD)	9,99

El método analítico que hemos seguido proporciona suficiente sensibilidad y reproductibilidad en los márgenes de concentración que nos interesan.

En general, la población estudiada se encuentra dentro de los márgenes de la Comunidad Económica Europea con algunas matizaciones. La proporción de pacientes con menos de 100 µg/l es similar a la media de la Comunidad Económica Europea, mientras que el grupo con niveles entre 100 y 200 µg/l. es algo superior y los de más de 200 µg/l inferior a la media europea.

Aunque nosotros hemos encontrado que los pacientes tratados con CAPD presentan unos niveles de aluminio sérico inferiores a aquellos tratados con hemodiálisis, posiblemente la observación viene determinada por la escasez de la muestra de pacientes en CAPD. En la literatura no se observa tal diferencia al comparar aquellos enfermos tratados con hemodiálisis adecuadamente (concentración de aluminio del agua inferior a 10 µg/l) y aquellos pacientes tratados mediante diálisis peritoneal continua ambulatoria.

Comparando los resultados obtenidos con los propuestos en el informe de Berlin y cols., la concentración de aluminio en el agua de diálisis es correcta (inferior a 5 µg/l), mientras que en los concentrados y líquidos dializantes resulta algo superior a los 10 microgramos por litro propuestos.

Agradecimientos

Los autores hacen constar su agradecimiento a la señorita Anne Marie Eguino por su colaboración en la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Alfrey AC, Le Gendre GR y Kaehney WD: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *N Engl J Med* 294, 184-188, 1976.
2. Crapper McLachlan DR, Krishnan SS, Quittkat S y De Boni U: Brain aluminium in Alzheimer's disease: Influence of sample size and case selection. *Neurotoxicology* 1:25-32, 1980.
3. Ellis HA, McCarthy JH y Herrington J: Bone aluminium in haemodialysed patients and in rats injected with aluminium

- chloride: relationship to impaired bone mineralization. *J Clin Pathol* 32:832-844, 1979.
4. Savory J, Berlin A, Courtoux C, Yeoman B y Wills MR: Summary Report of an International Workshop. En The role of Biological Monitoring in the Prevention of Aluminium Toxicity in Man: Aluminium Analysis in Biological Fluids. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, vol. 13, núm. 5. Copyright, 1983, Institute for Clinical Science Inc.
 5. Proposal for a Council Directive relating to the protection of dialysis patients by minimizing the exposure to aluminium. *Official Journal of the European Communities C 202*, vol. 26, 26 July 1983.
 6. Amended proposal for a Council Directive relating to the protection of dialysis patients by minimizing the exposure to aluminium. *Official Journal of the European Communities C 150*, p. 6, 20 June 1985.
 7. Versieck J y Cornelis R: Normal Levels of Trace Elements in Human Blood Plasma or Serum. *Anal Chim Acta* 116:217-254, 1980.
 8. Winney RJ, Cowie JF y Robson JS: What is the value of plasma/serum aluminium in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrology* 24:52-58, 1985.
 9. D'Haese PC, Van de Vyver FL, De Wolff FA y De Broe ME: Measurement of aluminium in serum, blood, urine and tissue of chronic hemodialysed patients by use of electrothermal atomic absorption spectrometry. *Clin Chem* 31:24-29, 1985.
 10. Gardiner PE, Stoeppler M y Nuernberg HW: Optimisation of Analytical Conditions for Determination of Aluminium in Human Blood Plasma or Serum by Graphite Furnace Atomic Absorption. *Analyst* 110, 611-617, 1985.
 11. Rodríguez Roza R, Sanz Medel A y Cannata JB: Determinación de aluminio en líquidos biológicos de enfermos renales por espectrometría de emisión atómica de plasma generado por inducción (ICP). *J Química Analítica* 5:150-163, 1986.
 12. Markersbury WR, Ehmann WD, Hussain TIM, Allanddin M y Goodin DT: Instrumental neutron activation analysis of brain aluminium in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 10:511-517, 1981.
 13. Wyganowski C, Motomizu S y Toei K: Spectrophotometric determination of Aluminium in River Water with Bromopyrogallol Red and n-tetradecyl-trimethylammonium bromide by Flow Injection Analysis. *Anal Chim Acta* 140:313-317, 1982.
 14. Berlin A, Challah S, Selwood NH, Matiello G y Lay M: Prevention of aluminium exposure. Actions at European Community Level. Commission of European Community. Health and Safety Directorate. Luxemburgo 1985. *Nefrología*, vol. VI (Supl):51-56, 1986.