

Evidencias clinicoexperimentales sobre la existencia de un mecanismo de retroalimentación en la regulación de la absorción gastrointestinal de aluminio en la insuficiencia renal crónica

I. Olaizola, M. Serrano, M. Miguel *, A. Alvarez González **, M. L. Naves y J. B. Cannata

Unidad de Investigación Metabolismo Oseo y Mineral. Hospital General de Asturias. Universidad de Oviedo.

* Servicio de Nefrología. Hospital de Covadonga. ** Centro de Diálisis. Cruz Roja. Oviedo.

RESUMEN

Se realizó un estudio clinicoexperimental con objeto de evaluar el efecto de la aluminemia y de la exposición aluminica crónica sobre la absorción gastrointestinal de aluminio.

Fase clínica. Se estudiaron 43 pacientes: 13 controles, 13 con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis con aluminio sérico basal bajo ($\bar{X} = 22,97 \mu\text{g/l}$) y 17 con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis con aluminio sérico basal elevado ($\bar{X} = 89,97 \mu\text{g/l}$).

Fase experimental. Se estudiaron nueve ratas Wistar adultas con insuficiencia renal crónica: cuatro controles y cinco intoxicadas con cloruro de aluminio intraperitoneal durante doce semanas.

En ambas fases se midieron las variaciones de aluminio sérico y urinario tras una dosis oral única de aluminio (test de absorción). Nuestros resultados muestran que los incrementos de aluminio sérico y urinario siguen una relación inversa con el aluminio sérico basal. Igual tendencia se observa con el aclaramiento de aluminio y la relación aluminio/creatinina en orina.

De acuerdo a estos resultados, la hiperaluminemia y/o el grado de saturación de los depósitos con aluminio actuarían como factores moduladores de la absorción gastrointestinal del mismo, determinando una disminución de la absorción oral a medida que aumenta el grado de exposición aluminica.

Palabras clave: *Absorción de aluminio. Insuficiencia renal crónica y aluminio. Hiperaluminemia. Intoxicación aluminica. Hemodiálisis.*

Recibido: 18-XII-1989.

En versión definitiva: 1-III-1990.

Aceptado: 21-III-1990.

Correspondencia: Dr. J. B. Cannata.

Unidad de Investigación.

Hospital General de Asturias.

Apartado 243.

33080 Oviedo (Spain).

CLINICAL AND EXPERIMENTAL EVIDENCE OF A FEED-BACK MECHANISM IMPLICATED IN ALUMINIUM GASTROINTESTINAL ABSORPTION

SUMMARY

Several factors have been blamed for enhancing aluminium (Al) gastrointestinal absorption. The aim of this clinical and experimental study was to evaluate the effect of high serum and tissue Al levels on Al gastrointestinal uptake.

Clinical study. We studied 13 controls and 30 patients undergoing haemodialysis (13 with low serum Al levels, $\bar{X} = 22.9 \mu\text{g/l}$ and 17 with high serum Al levels, $\bar{X} = 89.97 \mu\text{g/l}$).

Experimental study. We studied 9 Wistar with rats chronic renal failure; 5 with chronic intraperitoneal Al exposure (12 weeks) and 4 without Al exposure.

In both, the clinical and experimental study we performed an aluminium hydroxide absorption test (single oral dose) measuring serum and urinary Al before and after the test.

In both studies we found an inverse relationship between serum, urinary and clearance Al changes and the degree of hyperaluminemia (The lower the Al exposure the higher the Al absorption).

Our results suggest the amount of serum Al and its stores in tissues may be part of a feed back mechanism able to modulate Al gastrointestinal uptake.

Key words: **Aluminium gastrointestinal absorption. Aluminium uptake. Chronic renal failure and aluminium. Hyperaluminemia. Aluminium intoxication.**

Introducción

Desde que Berlyne y cols. señalaron en 1970 el posible papel tóxico del aluminio (Al) en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)¹, numerosos estudios han profundizado sobre sus manifestaciones tóxicas, su metabolismo y la interacción con otros metales. No obstante, restan aún varios aspectos por dilucidar, en particular en lo que se relaciona con los factores moduladores de su absorción gastrointestinal y los mecanismos patogénicos.

Si bien el Al es un elemento muy abundante en el medio ambiente, la existencia de barreras naturales (cutánea, gastrointestinal, respiratoria) limitan su ingreso al organismo. Sin embargo, estas barreras no son totalmente impermeables, y pequeñas pero potencialmente peligrosas cantidades de Al son absorbidas desde el tracto gastrointestinal y respiratorio aun en condiciones normales^{2, 3}, hecho que se ve agravado en la IRC al perderse la vía principal de excreción de este elemento.

Actualmente se sabe que varios factores pueden modular la absorción gastrointestinal de Al, tales como la IRC, la paratormona, los metabolitos activos de la vitamina D, el flúor, la edad, el pH gástrico y el hierro^{4, 19}, metal que al compartir con el Al la proteína transportadora²⁰ y probablemente el mecanismo de absorción podría modular su incorporación en el organismo. De igual modo, el grado de saturación de la transferrina con Al podría ser capaz de modificar la absorción de hierro y Al.

Por tanto, el presente trabajo clínicoexperimental tuvo como objetivo estudiar el efecto de la exposición aluminica crónica sobre la absorción gastrointestinal de Al en la IRC.

Material y métodos

Fase clínica. Se estudiaron 43 pacientes adultos que se dividieron en tres grupos:

Grupo I: Control (N = 13), cinco varones y ocho mujeres con FRN (edad = $35,2 \pm 6,6$ años; creatinina sérica = $0,94 \pm 0,14$ mg/dl; Al sérico basal = $5,71 \pm 3,39 \mu\text{g/l}$).

Grupo II: IRC en hemodiálisis (HD) con Al sérico basal bajo ($22,97 \pm 5,13 \mu\text{g/l}$) (N = 13), ocho varones y cinco mujeres (edad = $52 \pm 17,5$ años; tiempo en HD = $37,8 \pm 41,2$ meses).

Grupo III: IRC en hemodiálisis con Al sérico basal elevado ($89,97 \pm 33,34 \mu\text{g/l}$) (N = 17), ocho varones y nueve mujeres (edad = $56,4 \pm 11$ años; tiempo medio en HD = $57,7 \pm 35,8$ meses).

A todos los pacientes, previa información y consentimiento, se les realizó un test de absorción de hidróxido de Al [Al(OH)₃] administrando por vía oral una dosis única de 30 mg/kg de Al(OH)₃ en forma de gel. La duración total del test fue de treinta y seis horas, tiempo en el que los pacientes permanecieron ingresados. El grupo control se estudió ambulatoriamente.

La metodología utilizada fue la siguiente: el test

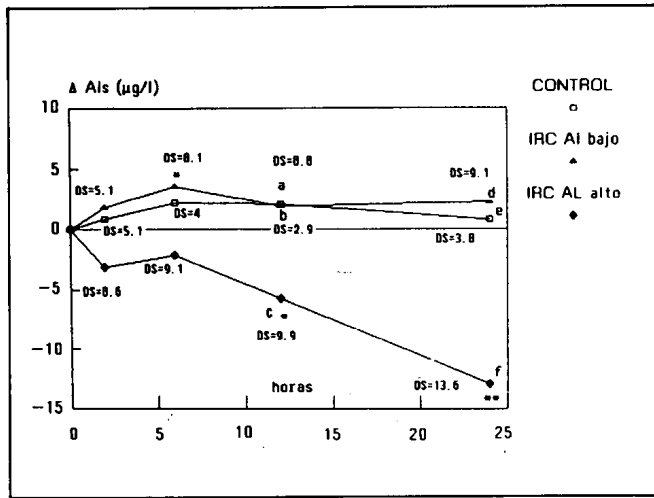


Fig. 1.—Variaciones de aluminio sérico (Als) en pacientes con FRN (control) y con IRC en HD con distintos niveles de Al. Los asteriscos indican la significación respecto al valor basal. Las letras indican la significación entre grupos. DS: Desviación estándar.

* $p < 0,05$

a vs c: $p < 0,05$

** $p < 0,005$

d vs f: $p < 0,005$

b vs c: $p < 0,02$

e vs f: $p < 0,005$

Tabla I. Velocidad de excreción de aluminio urinario ($\mu\text{g}/\text{hora}$) en pacientes con FRN antes y después de la realización del test de absorción de $\text{Al}(\text{OH})_3$. Los asteriscos indican la significación respecto al valor basal

Basal	8 horas	16 horas	24 horas
$0,35 \pm 0,26$	$1,04 \pm 0,74^*$	$0,96 \pm 0,74^*$	$1,04 \pm 0,70^*$

* $p < 0,01$.

fue precedido de un período de ayuno de ocho horas, el cual se prolongó otras seis horas después de la administración del $\text{Al}(\text{OH})_3$, tiempo en el cual sólo se permitió la ingesta de agua. Se hicieron extracciones de sangre para determinación de Al en los tiempos 0 (basal), inmediatamente antes de la administración del $\text{Al}(\text{OH})_3$ y a las dos, seis, doce y veinticuatro horas después de la ingesta de $\text{Al}(\text{OH})_3$. Se recolectó orina para determinación de Al en dos períodos diferentes: en las doce horas previas al test (basal) y en las veinticuatro horas siguientes al mismo, este último subdividido en un primer período de ocho horas y un segundo de dieciséis horas. Todos los pacientes recibieron las mismas recomendaciones: a) no ingesta de bebidas alcohólicas; b) disminución del consumo de tabaco (menos de 10 cigarrillos diarios); c) ingesta de 500 ml de agua durante las horas de ayuno

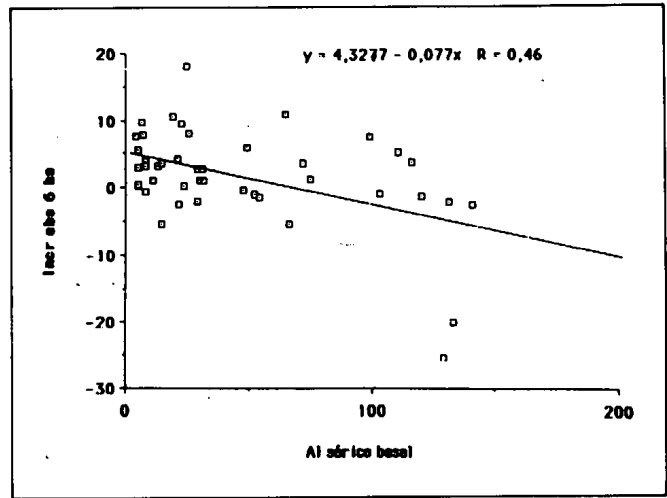


Fig. 2.—Correlación entre Al sérico basal e incremento (Incr) de aluminio sérico a las seis horas (hs) del test de absorción (abs) de $\text{Al}(\text{OH})_3$ en pacientes control y con IRC en HD. Los incrementos se expresan en valores absolutos ($\mu\text{g}/\text{l}$).

(en los pacientes con IRC el volumen se ajustó a las necesidades de cada paciente).

Fase experimental. Se estudiaron nueve ratas Wistar macho adultas, a las que se les provocó una IRC mediante nefrectomía total derecha y unilateral izquierda, realizadas en un solo tiempo quirúrgico, con lo que se logra, de acuerdo a resultados previos de nuestro grupo, un ascenso de la creatinina sérica de 0,42 a 1,02 mg/dl. Una vez conseguida la insuficiencia renal, los animales se dividieron en dos grupos:

Grupo I: Control (N = 4), al que no se le realizó ninguna otra preparación especial (peso = 303 ± 14 g; Al sérico basal = $2,5 \pm 0,58$ $\mu\text{g}/\text{l}$).

Grupo II: Intoxicación intraperitoneal (IP) (N = 5), la cual se obtuvo mediante la inyección IP de 2 mg de cloruro de aluminio (AlCl_3) cinco días por semana durante doce semanas (peso = 374 ± 40 g; Al sérico basal = $189,96 \pm 26,51$ $\mu\text{g}/\text{l}$). La intoxicación se comenzó a las dos semanas de la nefrectomía.

En ambos grupos se estudió la absorción oral de Al mediante un test de absorción con la misma metodología utilizada en la fase clínica, si bien en esta ocasión en lugar de $\text{Al}(\text{OH})_3$ se administró AlCl_3 (5 mg $\text{Al}^{3+}/100$ g de peso) por sonda endodigestiva, seguido de 1 ml de agua de lavado con agua desionizada. Mediante punción directa de la vena yugular, y tras ligera anestesia con éter, se hicieron extracciones de sangre para determinación de Al sérico en los tiempos 0 (basal), a las tres, seis y veinticuatro horas de la realización del test. Además se cuantificó Al urinario en la orina de veinticuatro horas previa al test (basal) y en la de las veinticuatro horas siguientes. Antes de la realización del test las ratas mantuvieron un ayuno de veinticuatro horas, el cual se prolongó otras seis

Tabla II. Aclaramiento de aluminio (AclAl) ($\mu\text{l}/\text{min}$) y relación aluminio/creatinina (Al/Cr) ($\mu\text{g}/\text{g}$) en orina en pacientes con función renal normal tras el test de absorción de $\text{Al}(\text{OH})_3$. Los asteriscos indican la significación respecto al valor basal

	Basal	8 horas	16 horas	24 horas
AclAl	$0,13 \pm 0,11$	$0,23 \pm 0,12$	$0,23 \pm 0,132$	$0,30 \pm 0,23^*$
Al/Cr	$5,81 \pm 4,1$	$17,9 \pm 13,4^*$	$16,3 \pm 11,8^{**}$	$16,40 \pm 11,46^{**}$

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

horas después de la administración de AlCl_3 , tiempo durante el cual sólo bebieron agua *ad libitum*. Durante el experimento las ratas permanecieron en jaulas metabólicas y fueron alimentadas con una dieta rata-ratón de mantenimiento A-04 de la casa Panlab®, que contiene 2.900 calorías/kg, 17 g de proteínas, 3 g de lípidos, 58,7 g de glúcidos, 4,3 g de celulosa, 5 g de minerales y 12 % de humedad por cada 100 g de dieta.

Para evitar la contaminación, todos los tubos utilizados para la extracción de sangre, así como los contenedores para la recolección de orina, fueron tratados previamente con ácido nítrico al 10 % durante veinticuatro horas, aclarados con agua ultrapura y secados en estufa a 60°C , según normas ya establecidas²¹.

Las muestras fueron almacenadas a -20°C y el análisis de las mismas se llevó a cabo mediante espectrometría de absorción atómica con horno de grafito modelo HGA-600, muestreador automático AS-60 y espectrómetro de absorción atómica con corrector de fondo Zeeman Z-3030, en habitación con atmósfera libre de partículas (clase 100).

El análisis estadístico de los datos se realizó con soporte informático, utilizándose el test de la «t» de

Student para comparación de medias pareadas y no pareadas, según los requerimientos de las variables estudiadas.

Resultados

Como se observa en la figura 1, en los pacientes con IRC en diálisis, el grupo con Al sérico bajo ($\bar{X} = 22,97 \mu\text{g}/\text{l}$) mostró un incremento significativo del mismo tras el test, similar al incremento del grupo control. Por el contrario, los pacientes con Al sérico elevado ($\bar{X} = 89,97 \mu\text{g}/\text{l}$) mostraron un comportamiento diferente, no aumentando e incluso disminuyendo significativamente sus valores de Al sérico tras el test. Las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas.

Al considerar los incrementos porcentuales de los tres grupos se observó una diferencia significativa entre los mismos, siendo dicho incremento tanto menor cuanto mayor era el nivel de albuminemia basal. Esta correlación inversa entre el grado de hiperalbuminemia y los incrementos en suero obtenidos con el test se vio corroborada con el análisis de correlación entre el Al sérico basal y el incremento de Al sérico en

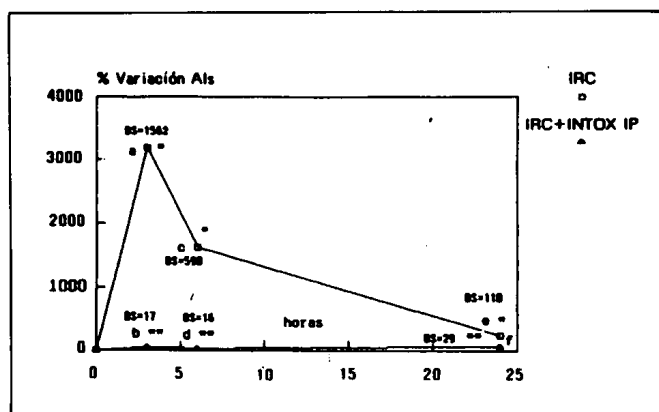


Fig. 3.—A) Porcentaje de variación de Al sérico (Als) en ratas con IRC tras el test de absorción de AlCl_3 . Los asteriscos indican la significación respecto al valor basal. Las letras indican la significación entre grupos.

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$
 a vs b: $p < 0,01$ c vs d: $p < 0,005$ e vs f: $p < 0,02$

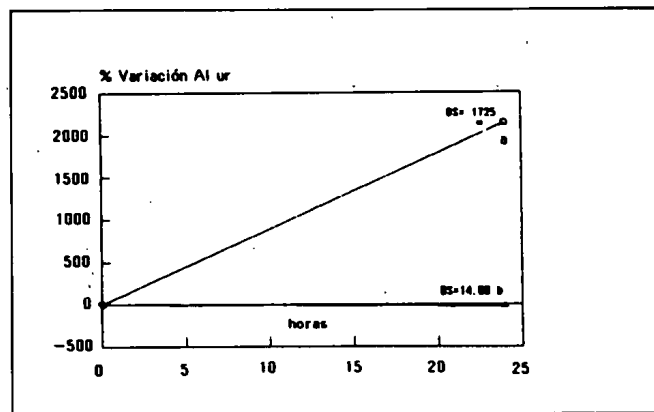


Fig. 3.—B) Porcentaje de variación de Al urinario (Al ur) en ratas con IRC tras el test de absorción de AlCl_3 . Los asteriscos indican la significación respecto al valor basal. Las letras indican la significación entre grupos.

* $p < 0,05$ a vs b: $p < 0,05$

Tabla III. Aclaramientos de aluminio ($\mu\text{l}/\text{min}$) en ratas con insuficiencia renal crónica (IRC), control e intoxicadas con aluminio (Intox. Al) antes y después del test de absorción de AlCl_3 . Los asteriscos indican la significación respecto al valor basal. Las letras indican la significación entre grupos.

	Basal	24 horas
IRC control	12,7 \pm 8,5	51,5 \pm 14,3* (a)
IRC + Intox. Al	24,8 \pm 5,8	11,3 \pm 4,2* (b)

* $p < 0,05$. a vs b: $p < 0,01$.

el período de mayor absorción (primeras seis horas) ($p < 0,005$) (fig. 2).

Como se observa en la tabla I, en el grupo control la excreción urinaria de Al expresada como velocidad de excreción ($\mu\text{g}/\text{hora}$) mostró incrementos de igual magnitud en el primer período de ocho horas, en el segundo de dieciséis horas y en el conjunto de las veinticuatro horas, siendo dicho incremento significativo respecto al valor basal ($p < 0,01$), sin que existan diferencias entre la velocidad de excreción de los distintos períodos. Del mismo modo, el aclaramiento de Al y el índice Al/creatinina (Al/Cr) en orina en el grupo control aumentaron significativamente tras la sobrecarga provocada con el test ($p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente) (tabla II).

En relación a la fase experimental, el porcentaje de incremento de Al sérico a las seis horas de la administración del AlCl_3 fue significativo en el grupo control y prácticamente nulo en el grupo previamente expuesto al Al ($p < 0,005$) (fig. 3a).

Del mismo modo, como muestra la figura 3b, en el grupo control la excreción urinaria de Al en veinticuatro horas aumentó significativamente ($p < 0,05$) y también lo hicieron el aclaramiento de Al ($p < 0,05$) (tabla III) y la relación Al/Cr en orina ($p < 0,05$) (tabla IV), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre este grupo y el grupo previamente expuesto al Al ($p < 0,01$), el que, al igual que lo observado en los valores séricos, no mostró incremento alguno.

Discusión

La ausencia de un isótopo radiactivo del Al de aplicación clínica o experimental plantea dificultades metodológicas en el estudio de la absorción gastrointestinal del mismo, ya que éstos deben basarse en determinaciones de Al en suero, orina y tejidos. Sin embargo, pese a que éstos son parámetros indirectos de absorción, resultados previos y los presentados en

Tabla IV. Relación aluminio/creatinina (μg Al/g Cr) en orina en ratas con insuficiencia renal crónica (IRC), control e intoxicadas con aluminio (Intox. Al) antes y después del test de absorción de AlCl_3

	Basal	24 horas
IRC control	54,15 \pm 17,11	1.243,82 \pm 644,34*
IRC + Intox. Al	5.378,09 \pm 1.389,05	4.389,79 \pm 763,83

* $p < 0,05$.

este trabajo demuestran que son útiles para el estudio de la misma²³.

Los niveles de Al sérico basal no reflejan con exactitud la magnitud de su acumulación tisular; sin embargo, las variaciones agudas de los niveles de Al sérico y urinario representan un arma muy sensible para estudiar la absorción gastrointestinal del mismo. Respecto a estas últimas, de acuerdo a nuestros resultados, en pacientes con FRN bastaría con la recolección de orina de ocho horas en lugar de veinticuatro horas después del test de absorción, lo que simplificaría la metodología del mismo y permitiría realizarlo ambulatoriamente.

Desde que Alfrej describió en 1972 la primera encefalopatía aluminica en un paciente en hemodiálisis hasta nuestros días se ha avanzado considerablemente en el conocimiento y comprensión de la patogenia del síndrome de intoxicación aluminica, de sus fuentes y de los factores que regulan la absorción gastrointestinal del Al. En este sentido son múltiples los trabajos que señalan el efecto de la IRC^{12, 13}, de las edades tempranas de la vida^{12, 16, 17}, del pH gástrico¹⁵, de la vitamina D⁸⁻¹¹, el flúor y la vinculación con el metabolismo del hierro^{18, 19}. No obstante, hasta la realización de este trabajo no se había valorado con precisión el papel que juega la sobrecarga aluminica previa en la absorción gastrointestinal de dicho metal.

En efecto, considerando las múltiples propiedades comunes entre hierro y Al, parece razonable plantear que, a semejanza de lo que ocurre con la absorción digestiva de hierro en los estados de saturación o depleción de este elemento, en situaciones de mayor o menor sobrecarga de Al la absorción digestiva del mismo pueda también ser distinta. Esta hipótesis se confirma en nuestros resultados clínicos y experimentales, en los que se observó un comportamiento diferente según los niveles de Al sérico basal, el cual nos indicaría el grado de exposición aluminica reciente y/o crónica.

En los pacientes en hemodiálisis, aquellos con niveles bajos de Al basal fueron los únicos capaces de absorber aluminio tras una sobrecarga aguda, y si bien se observaron variaciones individuales, la

mayoría de los pacientes respondieron al test, a diferencia del grupo con hiperalbuminemia, en el cual prácticamente ninguno de los 17 pacientes respondió con aumentos de Al sérico tras el test, sugiriendo que en ellos la absorción de Al parecería estar bloqueada. Estos resultados parecen indicar que niveles basales no excesivamente elevados de Al (cerca de 80 µg/l) serían capaces de frenar o disminuir su absorción gastrointestinal. Igual tendencia se observó en los animales intoxicados con Al. Este comportamiento parece estar en relación con la albuminemia y tal vez con el grado de saturación previa de los depósitos con Al y hierro independientemente del grado de insuficiencia renal, ya que observamos respuestas similares en pacientes en diálisis y en ratas con IRC moderada, ambos con niveles similares de aluminio sérico.

Esta respuesta sugeriría que la concentración elevada de Al probablemente aumente la saturación de la proteína transportadora (transferrina), disminuyendo su capacidad de incorporación de Al desde la luz gastrointestinal, estableciéndose un mecanismo de retroalimentación negativo similar al existente para el hierro y que tal vez actúe de forma cruzada para ambos metales, dado que en apoyo de estos resultados se ha sugerido recientemente que en la intoxicación aluminica también podría verse comprometida la absorción gastrointestinal de hierro²².

La existencia de una correlación negativa significativa entre el Al sérico basal y el incremento sérico del mismo indicaría que, además del grado de saturación de los depósitos de hierro^{18, 19}, la hiperalbuminemia y/o el grado de saturación de los depósitos con Al actuarían como importantes factores moduladores de la absorción gastrointestinal de este metal.

Estos hallazgos llaman la atención sobre el importante riesgo de absorción gastrointestinal de Al en los pacientes que han sido poco expuestos al mismo, concretamente en aquellos que comienzan a tomar ligantes del fósforo por hiperfosforemia y aún conservan función renal propia o en los de reciente entrada en programa de diálisis. Sin embargo, a su vez, estos hallazgos indirectamente llaman la atención sobre el papel que jugarían otras fuentes distintas a la oral, consideradas como controladas y prácticamente erradicadas, como es el caso de las soluciones de diálisis, las que aún podrían representar la fuente mayoritaria de transferencia de Al en diálisis, fundamentalmente en aquellos pacientes con niveles basales elevados (probablemente superiores a 80 µg/l), ya que en éstos la barrera gastrointestinal frenaría o disminuiría la absorción de Al(OH)₃, mientras que las soluciones de diálisis no deben «sortear» ningún mecanismo de control similar.

En resumen, la albuminemia y/o el grado de exposición aluminica crónica modularían, junto con otros factores, la absorción gastrointestinal de Al. Al igual

que ocurre con el hierro, la absorción de Al sería menor a medida que aumenta el Al sérico y el grado de exposición^{24, 25}. De esta forma, además de la cuantificación de parámetros que valoren el estado del metabolismo del hierro, la determinación del Al sérico basal, y en particular el test de absorción de Al(OH)₃, de fácil realización, podrían ser dos parámetros útiles en la práctica nefrológica para diferenciar los pacientes más susceptibles de absorber Al por vía oral (población de riesgo), hecho de importancia clínica indudable, ya que en esos pacientes debería extremarse la vigilancia y, en lo posible, evitar los compuestos con Al.

Agradecimientos

El presente trabajo ha recibido apoyo del FIS-88/1613, de la FICYT (1987-1989) y del ICI (1987-1989).

A María Luisa Rodríguez por su colaboración en la realización de este manuscrito.

Bibliografía

- Berlyne GM, Ben Ari J, Pest DL y Weinberger J: Hyperalbuminemia from aluminium resins in renal failure. *Lancet* 2:494-496, 1970.
- Kaehny WD, Hegg AP y Alfrey AC: Gastrointestinal absorption of aluminium containing antacids. *N Engl J Med* 296:1389-1390, 1977.
- Van de Vyver FL, Silva FJ, D'Haese PC, Verbueken AH y De Broe ME: Aluminium toxicity in dialysis patients. *Contributions to Nephrology* 55:198-220, 1987.
- Fleming LW, Stewart WK, Fell GS y Halls DJ: The effect of oral aluminium therapy on plasma aluminium levels in patients with chronic renal failure in an area with low water aluminium. *Clinical Nephrol* 17:222-227, 1982.
- Drüke T y Lacour B: L'apport d'aluminium par voie digestive. En *Aluminium et insuffisance rénale*. Ed. Gambro. París, 63-70, 1984.
- Ihle BU y Becker GJ: Gastrointestinal absorption of aluminium. *Am J Kidney Dis* 6:302-305, 1985.
- Alfrey AC: Gastrointestinal absorption of aluminum. *Clinical Nephrol* 24, suppl. 1:S84-S87, 1985.
- Drüke T, Lacour B, Touam M, Basile C y Bourdon R: Oral aluminium administration to uremic, hyperparathyroid, or vitamin D-supplemented rats. *Nephron* 39:10-17, 1985.
- Demontis R, Westeel PF, Boudalliez B, Moriniere Ph, Leflon A, Addulmassih Z, Atik H, Renaud H y Fournier A: 1 alpha (OH) vitamin D₃ increases plasma aluminum in hemodialyzed patients taking Al(OH)₃. *Kidney Int* 33, suppl. 24:S175-S177, 1988.
- Demontis R, Reissi D, Noel C, Boudalliez B, Westeel PF, Leflon P, Brasseur J, Coevoet B y Fournier A: Indirect clinical evidence that 1 alpha OH vitamin D₃ increases the intestinal absorption of aluminum. *Clinical Nephrol* 31:123-127, 1989.
- Chan JCM, Jacob M, Brown S, Savory J y Wills MR: Aluminium metabolism in rats: Effect of vitamin D, dihydroxyvitamin D and phosphate binders. *Nephron* 48:61-64, 1988.
- Olaizola Ottonello I, Fernández Menéndez MJ, Fernández Martín JL, Vizoso Piñeiro FJ, Roza Suárez M y Cannata Andía JB: Efecto de la insuficiencia renal crónica, de la intoxicación aluminica y de la edad sobre la absorción gastrointesti-

- nal del hidróxido de aluminio. *Nefrología* 9:65-71, 1989.
13. Ittel TH, Buddington B, Miller NL y Alfrey AC: Enhanced gastrointestinal absorption of aluminium in uremic rats. *Kidney Int* 32:821-826, 1987.
 14. Montiel A y Wille B: Aluminium dans l'eau: Origine, chimie, traitement. En *Aluminium et insuffisance rénale*. Ed. T. Drüeke, J. Rottembourg. París, pp. 13-18, 1984.
 15. Olaizola I, Aguado S, Rodrigo L y Cannata JB: Absorción de hidróxido de aluminio en pacientes. Resultados preliminares sobre el efecto del pH y de la hiperalbuminemia. *Nefrología* 9:103-104, 1989.
 16. Andreoli SP, Bergstein JM y Sherrard D: Aluminium intoxication from aluminum containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *New Engl J Med* 310:1079-1083, 1984.
 17. Milliner D, Malek M, Lieberman E y Coburn J: Oral aluminium intake and plasma aluminum levels in pediatric dialysis patients. *Int J Pediatric Nephrol* 5:128, 1984.
 18. Cannata JB, Suárez Suárez C, Cuesta V, Rodríguez Roza R, Allende MT, Herrera J y Pérez Llanderal J: Gastrointestinal aluminium absorption is it modulated by the iron absorptive mechanism? *Proc Eur Dial Transplant Ass* 21:354-359, 1984.
 19. Fernández Soto I, Fernández Martín JL, Rodríguez Roza R, Sanz Medel A y Cannata Andía JB: Influencia del grado de saturación de los depósitos de hierro en la absorción gastrointestinal de aluminio. *Rev Esp Fisiol* 45:33-40, 1989.
 20. García Alonso JL, Blanco E, Fernández Martín JL y Cannata JB: Aluminio, transferrina y desferrioxamina. Un nuevo enfoque. *Nefrología* 9:105, 1989.
 21. Cannata JB, Reguera MR, Fernández Soto I, Cuesta MV, Noval A y Sanz Medel A: Consideraciones metodológicas sobre recogida y almacenamiento de muestras para determinación de aluminio. *Nefrología* 6, suppl. 1,3:35-39, 1986.
 22. Fernández I, Fernández JL, Allende MT y Cannata JB: Long-term aluminium exposure: Effect on erythropoiesis and 59Fe absorption. *Nephrol Dial Transplant* 4:468, 1989.
 23. Weberg R y Berstard A: Gastrointestinal Absorption of aluminium from single doses of aluminium containing antacids in man. *Eur J Clin Invest* 16:428-432, 1986.
 24. Olaizola I, Virgós MJ, Fernández García J, Sánchez L, Ruiz de Alegría P, Guerediaga J, Caramelo C y Cannata JB: Valoración de la capacidad de absorción y transporte de aluminio en diálisis: Relación con el metabolismo del aluminio y hierro. *Nefrología* 9 (supl 1):67 (resumen) 1989.
 25. Fernández MJ, Fernández Soto I, Halls D, Fernández JL, Brock J y Cannata JB: Depleción de hierro: Riesgo de hiperabsorción de aluminio. *Nefrología* 9 (supl, 1):66 (resumen), 1989.