

Reducir la intoxicación alumínica: Un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica

J. B. Cannata, I. Olaizola, P. Menéndez Rodríguez, M. Alonso y J. B. Díaz López

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

Han pasado casi veinte años desde las primeras descripciones dramáticas de encefalopatía y osteodistrofia fracturante¹. En este sentido hemos pasado de no saber contra qué nos enfrentábamos al estudio de mecanismos moleculares de acción de un tóxico que, sin temor a equivocarnos, podemos decir que ha sido descubierto por la Nefrología. Sin embargo, a veinte años de la ignorancia y tras diez años de notables progresos, serían oportunas una serie de reflexiones sobre qué hemos sido capaces de modificar sobre la historia de esta enfermedad en la década de los ochenta y qué deberíamos intentar en la década que ahora iniciamos.

Fuentes de exposición al aluminio. Lo evitable y lo inevitable

Si bien en publicaciones anteriores hemos detallado y enfatizado la importancia puntual y específica que pueden tener otras fuentes de exposición al aluminio², no cabe duda que sobre dos de ellas los nefrólogos tenemos nuestra mayor capacidad de acción y responsabilidad.

En un capítulo previo de esta monografía nos hemos dedicado específicamente a resaltar el papel que jugaron los líquidos de diálisis como fuente de contaminación y el riesgo que todavía pueden conllevar si no se mantienen concentraciones de oligoelementos por debajo de lo que serían los «niveles de transferencia» de los mismos³. La mayor permeabilidad de las nuevas membranas o la no existencia de ninguna barrera, como en el caso de la hemofiltración, obligan a mantener estas soluciones con concentraciones de Al en lo posible «indetectables», dado que mínimos incrementos del mismo pueden condicionar una lenta pero progresiva acumulación de Al en los pa-

cientes en diálisis de una magnitud mayor de la que se puede producir a través de su incorporación por vía digestiva⁴.

Esta última no cabe duda que es la otra vía importante de intoxicación alumínica en la insuficiencia renal. No obstante, en relación a ella es importante matizar que los últimos datos de los que hoy día disponemos inclinan a pensar que esta vía es mucho más importante en etapas precoces de la insuficiencia renal no sólo porque en esa época no existe la posibilidad de contaminación con líquidos de diálisis, sino porque, además, en esos períodos coinciden una serie de factores que favorecen la absorción digestiva de Al. Entre ellos es importante citar: a) la mayor absorción de Al a pH bajo y en presencia de citrato, que aumenta su solubilidad^{5, 6}, situación no infrecuente en la utilización conjunta de sustancias para controlar el equilibrio ácido-base como la solución de Shohl (citrato de sodio) e hidróxido de Al para el control de la hiperfosforemia; b) la posibilidad de una mayor absorción oral de Al si los niveles séricos de Al son bajos o no existe un incremento de Al en los depósitos corporales, actuando el metabolismo del Al como un verdadero mecanismo de retroalimentación que protegería de una ulterior absorción⁴.

Otros factores que pueden modificar la absorción de Al y que deben ser tenidos en cuenta son la edad, habiéndose demostrado que a menor edad, mayor absorción^{7, 8}, y el metabolismo del hierro, dado que por similitudes químicas el Al compartiría rutas metabólicas con el hierro y, por lo tanto, la depleción de este último podría ser otro factor de riesgo de hiperabsorción de Al⁹⁻¹¹. Además de éstos existen otros factores probablemente relacionados con la incorporación de Al por vía digestiva menos conocidos y sobre los que existen menores posibilidades reales de incidir, como son el efecto propio de la insuficiencia renal crónica, de la vitamina D, de la parathormona endógena, del flúor, etc.^{12, 13}.

Si tenemos en cuenta lo antes detallado, adquiere especial relieve la necesidad de la utilización de captadores o ligantes del fósforo no alumínicos desde los comienzos de la insuficiencia renal crónica; éste es

Correspondencia: Dr. J. B. Cannata Andía.
Unidad de Investigación.
Hospital General de Asturias.
Apartado 243.
33080 Oviedo.

el caso del carbonato de calcio, que debería ser el compuesto utilizado como primera droga, dado que, además de no conllevar una exposición al Al, añade a su efecto como captor de fósforo el de poder colaborar con el control de la acidosis y de la hipocalcemia¹⁴. La utilización de estos compuestos sin Al debe prolongarse e intentar mantenerse mientras que el paciente permanezca en diálisis, dado que existen numerosas evidencias que indican que durante este tipo de tratamiento la absorción oral de Al ocupa también un lugar preponderante¹⁵.

Organos y sistemas afectados en la intoxicación aluminica. ¿Qué conocemos y qué sospechamos?

El Al es un tóxico reconocido a nivel de sistema nervioso central, metabolismo óseo, función paratiroidea y eritropoyesis. Sin embargo, este elemento se deposita a muchos otros niveles en los que, si bien en algunos casos se ha sugerido puede ser tóxico, la comprobación de dichos efectos es realmente escasa. Esta revisión no pretende detenerse en la descripción detallada de los efectos tóxicos hoy día más aceptados, de los que ya existen excelentes revisiones en la literatura¹⁶; por el contrario, nos dedicaremos al análisis de aspectos puntuales comprometidos que estén en revisión y a aquellos no suficientemente aclarados.

El sistema nervioso central parece ser más sensible que otros tejidos a la acción tóxica del Al; concentraciones no llamativamente elevadas de este elemento en cerebro (dos a seis veces los valores normales) han mostrado ser capaces de provocar importantes alteraciones del comportamiento a nivel clínico y experimental, lo que contrasta con su efecto en otros órganos vitales como hígado y corazón, en los que elevaciones similares o superiores a las ya señaladas no han mostrado tener repercusiones funcionales¹⁷, probablemente debido a que en estos órganos se depositan en áreas con menor capacidad funcional y metabólica (sistema reticuloendotelial, tejido conectivo).

Otro hecho que recientemente ha llamado la atención de neurólogos y nefrólogos es la coexistencia de Al y sílice en los depósitos cerebrales que se asocian no sólo a la demencia dialítica, sino también a la enfermedad de Alzheimer, lo que ha motivado el inicio de un número de investigaciones en estos campos, apoyado por trabajos recientes que han demostrado incrementos de Al sérico con la edad, alcanzando en algunos casos, a partir de la sexta década, concentraciones similares a las que se pueden observar en pacientes con insuficiencia renal en programa de diálisis, abriendo un nuevo interrogante sobre el probable papel etiopatogénico del Al en la patología degenerativa cerebral que acompaña a la vejez¹⁸.

La mayor o menor facilidad para su depósito cerebral y su efecto tóxico enzimático se podría deber a la posibilidad de que el Al atravesase con mayor facilidad la barrera hematoencefálica al ser, al menos temporalmente, transportado por moléculas de pequeño tamaño, como puede ser el caso de los citratos y de la desferrioxamina (DFO), hechos que podrían ayudar a explicar agravamientos o apariciones de signos y síntomas cerebrales descritos con el uso de esta última droga por la posibilidad de redistribución del Al tras la administración de la misma.

Tal vez la acción tóxica mejor conocida y más discutida y estudiada del Al sea su acción sobre el hueso. La importancia de este tipo de patología ha pasado de ser negada a aceptarse como la más representativa de la intoxicación aluminica; la suma de enfermedad adinámica, osteomalacia inducida por Al y enfermedad mixta aglutinan ya no sólo en las series europeas, sino también en las estadounidenses, las formas más frecuentes de osteodistrofia renal¹⁹.

La mayoría de los datos publicados sobre patología ósea del Al proceden de diagnósticos basados en técnicas histoquímicas (aluminón), algunas complementadas con datos histomorfométricos. No obstante, la incidencia de alteraciones óseas secundarias al Al podría ser superior, dado que los resultados preliminares de un estudio que estamos llevando a cabo parecen indicar que la tinción por ácido aurintricarboxílico (aluminón) es claramente positiva en aquellos casos con elevadas concentraciones de Al, al menos de 50 µg/g (controles: 1-2 µg/g), mientras que en intoxicaciones importantes, pero no tan graves, con concentraciones de Al en hueso por debajo de 50 µg/g, se pueden obtener falsos negativos. Concentraciones más bajas que éstas se sabe que inhiben la función osteoblástica y, por lo tanto, en todos estos casos. Si no se realiza histomorfometría y se mide índices dinámicos de actividad, la cuantificación de Al en hueso sería un complemento necesario para la interpretación de los resultados y para el diagnóstico certero de intoxicación aluminica.

El efecto del Al sobre el hueso no sólo depende de la acción directa de éste deprimiendo el normal metabolismo óseo y obstaculizando la mineralización, sino que además se vería agravada por el conocido efecto inhibitor del Al sobre la función paratiroidea^{20, 21}. No obstante, esta disminución de secreción o liberación de paratormona, que en el pasado, tal vez debido al análisis de casos muy graves, resultó muy llamativa y útil en el diagnóstico, en la actualidad se ha convertido en un dato menos llamativo y, en consecuencia, el diagnóstico es más difícil y sutil. Los valores de paratormona no siempre son tan bajos como cabría esperar, sino que con mucha frecuencia se puede constatar que los niveles de esta hormona pueden estar elevados aun en presencia de exposición aluminica y se hace necesario interpretar

cuidadosamente la correlación de estos niveles con otros parámetros, fundamentalmente los niveles de calcio^{22, 23}.

En muchos casos, para poner en evidencia esta hipofunción relativa, resulta útil estimular la producción de paratormona induciendo hipocalcemia con la utilización de baños de diálisis pobres o carentes de calcio²⁴, comparando la respuesta de producción de paratormona ante este estímulo en el paciente supuestamente intoxicado con Al con los «controles», si bien estos últimos son muy difíciles de definir, dado que, por la casi universal incidencia del hiperparatiroidismo secundario, nuestros «controles» serán casi siempre hiperreactores.

La inhibición de esta función paratiroidea puede llevarse a cabo por mecanismos indirectos y directos que pueden actuar de forma aislada o en conjunto, si bien estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* parecen indicar que para que el Al inhiba de forma directa (al igual que lo hace el calcio) la liberación aguda de parathormona serían necesarias, al menos, concentraciones de 40-50 µg/l de Al no ligado a proteínas (aproximadamente 400-500 µg/l de Al total en suero), cifras que afortunadamente hoy día son excepcionalmente raras en nuestros pacientes²⁵.

Otra alteración descrita en la intoxicación aluminica desde las primeras publicaciones, pero que en principio pasó inadvertida por su menor gravedad, es la anemia²⁶. El Al que se incorpora en el organismo, independientemente de la vía de entrada, es capaz de agravar la anemia de la insuficiencia renal, modificando en mayor o menor grado su morfología, disminuyendo su volumen corpuscular medio (VCM) y su concentración de hemoglobina corpuscular media; en casos de toxicidad manifiesta encontramos la descripción clásica de anemia microcítica hipocrómica de la intoxicación aluminica. No obstante, reducciones no significativas del VCM pueden ser orientadoras de exposición aluminica y han demostrado ser uno de los parámetros hematológicos más sensibles de intoxicación por Al^{23, 27}. Clásicamente, este tipo de anemia ha sido considerado resistente a la terapia con hierro oral y en el estudio de la misma no se ha demostrado de forma fehaciente una depleción de hierro en estos pacientes. Sin embargo, trabajos recientes experimentales en animales con función renal normal y con insuficiencia renal crónica con intoxicación aluminica y anemia microcítica hipocrómica han mostrado una disminución significativa de la absorción de hierro marcado, pese a tener estos animales unos parámetros hematológicos que harían predecir lo contrario, como son el aumento de transferrina y una baja saturación de la misma con hierro²⁸.

Estos interesantes y originales hallazgos sugieren una anormal incorporación de hierro por vía digestiva en la intoxicación aluminica que podría tener im-

plicaciones etiopatogénicas en la génesis de la anemia de la intoxicación por Al y podría, además, explicar el agravamiento de la misma e indirectamente justificar algunos fracasos en el tratamiento con eritropoyetina en aquellos casos que se intenta reponer el déficit de hierro ocasionado por esta última con la administración de hierro oral^{27, 28}.

Algunos trabajos recientes han sugerido que el Al podría también estar implicado en algunos casos de disfunción cardíaca en pacientes en diálisis²⁹. Sin embargo, en estos estudios dicho efecto podría también ser explicado por otros factores distintos del Al. Como refuerzo de esta falta de evidencia, trabajos recientes experimentales con intoxicación aluminica aguda y crónica en presencia de función renal normal e insuficiencia renal crónica no han sido capaces de mostrar que el Al modifique el ritmo, ni el patrón electrocardiográfico, ni la tensión arterial, y los únicos cambios observados han sido aquellos conocidos provocados por la insuficiencia renal³⁰. Además, dichos estudios demostraron que, pese a la insuficiencia renal crónica y a la masiva intoxicación con Al, el miocardio tuvo al final de la experiencia unas concentraciones de Al que no llegaron a duplicar la de los animales control (1,66 vs 0,97 µg/g), en contraposición con las concentraciones observadas en otros tejidos como el hueso (70 µg/g).

El hígado es un órgano que clásicamente no parece haber mostrado alteraciones funcionales importantes, pese a que es capaz de alcanzar elevadas concentraciones de Al tras una exposición prolongada (40-50 µg/g). Sin embargo, morfológicamente se han observado depósitos de Al con tinción positiva (aluminón) cuyo significado funcional y patogénico será necesario estudiar en un futuro.

Por último, es importante enfatizar que a nivel experimental, en presencia de función renal normal y sólo con exposición oral moderada al Al, también se ha observado un mismo patrón de depósito y distribución de Al en los diferentes tejidos. Este hecho, que es necesario seguir estudiando, abre una serie de interrogantes sobre el probable papel que podría encerrar la exposición oral al Al en la población general.

Diagnóstico precoz de intoxicación aluminica.

¿Es posible?

El diagnóstico de intoxicación aluminica en el momento actual, y con mayor razón en la década que iniciamos, no puede basarse en los criterios que hasta ahora hemos utilizado, que se sustentan en la presentación clínica clásica de intoxicaciones aluminicas graves y casi siempre difícilmente reversibles^{22, 23}. Es necesario ir en su búsqueda y sospecharlo siempre en todo paciente con una enfermedad

renal de larga evolución y/o tiempo superior a los seis meses en hemodiálisis. Ya hemos visto que las fuentes de exposición al Al todavía no están controladas al nivel que probablemente creamos. Además, numerosos trabajos demuestran que si no se han tomado actitudes terapéuticas concretas, ninguna modalidad de diálisis es capaz de aclarar de forma eficaz el Al; la unión del Al a las proteínas hace muy difícil que se establezca un gradiente efectivo de Al ultrafiltrable con transferencia positiva del paciente al líquido de diálisis. Por el contrario, la frecuencia con que se pueden producir errores en las soluciones de diálisis y la mayor eficiencia de las membranas que hoy utilizamos inclinarían con mayor frecuencia la balanza hacia el lado no deseado, es decir, la transferencia de Al del dializado al paciente.

La mayoría de trabajos de los últimos años realizados con pacientes dializados con agua tratada siguen demostrando que, pese a las limitaciones que tiene la valoración de Al sérico, esta cifra guarda relación significativa con el tiempo en diálisis, lo que de alguna forma nos indica exposición a las distintas fuentes de Al a lo largo del tiempo. El diagnóstico de «no exposición aluminica» se basa en un control riguroso de las fuentes de exposición, con un control periódico de las mismas y de los pacientes, como asimismo de todos los parámetros indirectos ya detallados en otras publicaciones que pueden ser de utilidad para sospechar la intoxicación aluminica^{22, 23}. En este sentido, y dependiendo del grado de conocimiento y estudio que se tenga de estos pacientes, el Al sérico, si bien no es un buen indicador de exposición crónica, sí lo es de exposición reciente³¹ y es todavía un marcador que resulta de gran utilidad si se lo interpreta con cautela.

No hay acuerdo definitivo en relación a si todos los pacientes, independientemente de que exista o no sospecha de intoxicación aluminica, deban ser sometidos a un test de DFO para valorar sus depósitos de Al, si bien este proceder está mejor establecido en todos aquellos con una sospecha fundada de exposición al Al. Existen descripciones de efectos indeseables con una sola dosis de DFO de 40 mg/kg que limitaría el uso de esta droga. La utilización de dosis menores para el test de DFO podrá ser en un futuro una de las posibilidades, pero todavía no existen series que correlacionen el incremento de Al sérico con dosis menores de 40 mg/kg e histología ósea que nos permitan poder dar una interpretación adecuada del test como marcador de los depósitos de Al. Otra limitación importante del mismo que puede jugar algún papel en la interpretación de publicaciones que hacen referencia al efecto de la DFO en el tratamiento de la anemia no provocada por intoxicación aluminica ha sido la falta de valoración del grado de repleción o depleción del metabolismo del hierro en el momento de la realización del test de DFO. Dada

la mayor afinidad de la DFO por el hierro que por el Al, es previsible que, con un mismo grado de sobrecarga aluminica en tejidos, la positividad del test no sólo dependa del Al, sino también, y en relación inversa, del grado de saturación del metabolismo del hierro, aspecto que en la actualidad estamos estudiando a nivel clínico y experimental.

La biopsia ósea es absolutamente necesaria si se quiere confirmar la presunción diagnóstica de intoxicación aluminica, si bien, como se ha comentado anteriormente, si no se realizan de forma sistemática estudios dinámicos e histomorfometría, es necesario combinar las técnicas histoquímicas con la cuantificación de Al en hueso.

Tratamiento de la intoxicación aluminica. ¿Cómo conseguir una máxima eficacia con un menor riesgo?

El mejor tratamiento de la intoxicación aluminica es una adecuada prevención de la exposición, a la que en ocasiones es necesario añadir una técnica que nos permita eliminar el Al con el menor riesgo para el paciente. Como ya se ha comentado, la utilización de diferentes membranas no promueve un aclaramiento efectivo del Al en condiciones basales, dado que los niveles séricos actuales de nuestros pacientes están muy cerca del gradiente de equilibrio, aun contando con una concentración óptima de Al en el dializado. La disminución de Al sérico que se puede observar en pacientes que han sido expuestos al Al, y posteriormente son sometidos a diálisis, puede dar, en la mayoría de los casos, una falsa sensación de efecto terapéutico de la diálisis, dado que la redistribución de este elemento en los tejidos tras una exposición aguda hace descender la cifra sérica con o sin la utilización de diálisis. Inclusive la membrana peritoneal, que en la pasada década se sospechó podría ser más eficiente, ha demostrado que no lo es, y en estudios recientes de nuestro grupo y de otros autores³² se ha comprobado un balance cercano a cero en la transferencia de Al en todos aquellos pacientes con niveles séricos de Al inferiores a 40 µg/l, pudiendo movilizar cantidades de nula utilidad terapéutica (de 2 a 10 µg/día) en pacientes con cifras cercanas al doble de las antes mencionadas.

La forma más eficaz de eliminar el Al es aumentar la producción de Al ultrafiltrable, hecho que hasta la actualidad se ha conseguido con la utilización de DFO, que hasta recientemente ha sido utilizada de forma empírica a dosis mayores de las necesarias, trayendo como consecuencia, además de la aparición de toxicidad menor como hipotensión y alergia, la de problemas mayores como los descritos de toxicidad ocular, auditiva y las más recientes descripciones de problemas letales por infecciones^{33, 34}. En la

actualidad existen estudios cinéticos de la droga que demuestran una menor metabolización y niveles elevados de la misma en pacientes con hepatopatía e insuficiencia renal³⁵. Por lo tanto, la dosis a utilizar se ha reducido empíricamente a 15-20 mg/kg/semana, cambio que seguramente deberá acompañarse de una disminución de sus efectos indeseables.

No obstante, es importante enfatizar que conceptualmente lo que uno pretende con la utilización de esta droga no es provocar una excesiva hiperalbuminemia, sino generar un aumento de Al ultrafiltrable que permita una diferencia de concentración de Al/paciente dializado a lo largo de la diálisis. Si al finalizar la misma, por falta de efectividad de la diálisis o por una dosis excesiva de DFO, persiste una elevada concentración de Al ultrafiltrable, existe el riesgo de que se produzca una redistribución de Al, el cual, al estar ligado a una molécula de pequeño tamaño, podría introducirse en tejidos que no han mostrado tener concentraciones de Al excesivamente elevadas en presencia de intoxicaciones graves (cerebro, corazón, etc.), por lo que se hace necesario alcanzar en un futuro próximo la dosis mínima eficaz de DFO capaz de lograr el efecto pretendido. Según recientes experiencias *in vitro* de nuestro grupo, este efecto a bajas dosis podría ser al menos parcialmente explicado por la capacidad de la DFO para incorporar Al proveniente de su transportador plasmático habitual, la transferrina³⁶.

En los últimos años se han iniciado estudios con nuevos quelantes activos por vía oral, los cuales, además de su efecto beneficioso en el tratamiento de la sobrecarga por hierro, han mostrado también ser eficaces para la movilización de Al. Sin embargo, dichos compuestos todavía tienen que demostrar a largo plazo su inocuidad en el tratamiento de enfermos con insuficiencia renal³⁷. En el momento actual, la utilización de membranas de alta eficacia, de las que hoy día disponemos, combinada con dosis bajas de DFO, podría optimizar y racionalizar el uso de esta última droga, que hasta el momento actual, y en un futuro inmediato, seguirá siendo la única arma eficaz para uso clínico en el tratamiento de la intoxicación aluminica.

Agradecimientos:

Los estudios sobre toxicidad de aluminio reciben subvención de CICYT PM 88/0183, Subdirección de Cooperación Internacional, Dirección de Política Científica (MEC), 1989-1990, y Fundación para el Fomento de la Ciencia y Tecnología Aplicada en Asturias (FICYT), 1989-1991.

A M. L. Rodríguez por la transcripción de este trabajo.

Bibliografía

1. Alfrey AC, Mishell JM y Burks: Syndrome of dispraxia and multifocal seizures associated with chronic haemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 18:257-261, 1972.
2. Cannata JB, Serrano M, Fernández Soto I, Fernández Martín JL y Olaizola I: Minimizing the risk of oral aluminium exposure in chronic renal failure. Ed. Traeger. F. Cantarovich y M. Olmer. *Contr Nephrol* 71:81-89, 1989.
3. Cannata JB, Fernández Martín JL, Gómez Alonso C y Serrano Arias M: Control de oligoelementos en el líquido de diálisis: aspecto importante en la calidad de diálisis de los 90. *Nefrología* 10 (suppl. 3) (en prensa), 1990.
4. Olaizola Ottonello I, Serrano Arias M, Miguel Montoya, Alvarez González A, Naves Díaz ML y Cannata Andía JB: Evidencias clínicoexperimentales sobre la existencia de un mecanismo de retroalimentación en la regulación de la absorción gastrointestinal de aluminio en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 10 (supl.) (en prensa), 1990.
5. 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.
6. Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TA, Huffer WH, Alfrey AC y Citrate: A major factor in the toxicity of orally administered aluminium compounds. *Kidney Int* 36:949-953, 1989.
7. Andreoli SP, Bergstein JM y Sherrard D: Aluminium intoxication from aluminium containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N Engl J Med* 310:1079-1083, 1984.
8. 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 gastrointestinal del hidróxido de aluminio. *Nefrología* 9:65-71, 1989.
9. Cannata JB, Suárez E, Cuesta C, Rodríguez Roza R, Allende MT, Herrera J y Pérez Llanderal J: Aluminium gastrointestinal absorption: is it modulated by the iron absorptive mechanism? *Proc Eur Dial Transpl Assoc*. Ed. AM Davison, Pitman, London, 21:354-359, 1984.
10. 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.
11. Cannata JB y Drüke T: Absorción gastrointestinal de aluminio. Análisis de factores implicados. *Nefrología* 6 (supl. 1):79-86, 1986.
12. Drüke T, Lacour B, Touam M, Basile C y Bourdon R: Oral aluminum administration to uremic, hyperparathyroid, or vitamin D-supplemented rats. *Nephron* 39:10-17, 1985.
13. Cannata JB, Díaz López B y Cuesta MV: Effect of 1,25 vitamin D treatment and iron stores on aluminium gastrointestinal absorption. En *Vitamin D: Chemical, Biochemical and Clinical Update*. Ed. AW Norman y Walter de Gruyter. Berlín, 11:45-46, 1985.
14. Cannata JB, Rodríguez Suárez C, Paniagua J y Suárez Suárez C: Tratamiento de la hiperfosforemia en la insuficiencia renal crónica. Revisión y perspectivas. *Nefrología* 6 (supl. 1):91-96, 1986.
15. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR y Fell GS: Aluminium hydroxide intake: real risk of aluminium toxicity. *Br Med J* 286:1937-1938, 1983.
16. Ganrot PO: Metabolism and possible health effects of aluminium. *Environ Health Perspect* 65:363-441, 1986.
17. Fernández Martín JL, Gómez Alonso C, Olaizola I, Naves ML y Cannata JB: Depósitos de aluminio tisular en presencia de función renal normal: riesgo de intoxicación por vía oral (resumen). *Nefrología* 9:68, 1989.
18. Fernández Martín JL, Macho M, Gómez Granda E, Díaz López B, Sanz Medel A y Cannata JB: Aluminio sérico y función renal normal: efecto de la edad y de la exposición ambiental al aluminio. *Rev Clin Esp* 185:14-18, 1989.
19. Coburn JW: Aluminio y enfermedad ósea. En *Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal*. Ed Llach F y Valdearrábano F. Editorial Norma. Madrid; 257-281, 1990.

20. Morrissey J y Slatopolsky E: Effect of aluminium on parathyroid hormone secretion. *Kidney Int* 29 (suppl. 18):S41-S44, 1986.
21. Cannata JB, Díaz López B, Fernández Menéndez MJ y Virgós MJ: The parathyroid gland and aluminium overload: An overview. *Contr Nephrol*. Karger, Basel. Ed ME De Broe, 64:113-119, 1988.
22. Mazzuchi N y Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica. Revisión y perspectivas. *Nefrología* 9:15-19, 1989.
23. Cannata JB y Díaz López B: The diagnosis of aluminium toxicity. En *Aluminium toxicity in renal failure*. Ed M De Broe y J Coburn. Martinus Nijhoff, Medical Publishers. The Hague, Netherland (en prensa), 1989.
24. Andress D, Felsenfeld AJ, Voigts A y Llach F: Parathyroid hormone response to hypocalcaemia in haemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int* 24:364-370, 1983.
25. Virgós MJ, Gómez Alonso C, Díaz López B y Cannata JB: Inhibición directa de la hiperalbuminemia sobre la función paratiroidea. ¿Efecto dosis-dependiente? *Nefrología* 10 (en prensa), 1990.
26. O'Hare JA y Murnaghan DJ: Reversal of aluminium-induced haemodialysis anaemia by low-aluminium dialysate. *New Engl J Med* 306:654-356, 1982.
27. Cannata JB: Basic haematological problems associated with renal failure. En *Aspects of renal care* 4, Baillière Tindall (en prensa), 1989.
28. Gómez Alonso C, Fernández Soto I, Allende MT, Braga Fernández S y Cannata Andía JB: Absorción de hierro en la intoxicación aluminica crónica. *Nefrología* 10 (supl. 2) (en prensa), 1990.
29. London GM, De Vermeijoul MC, Fabiani F, Marchais S, Guerlin A, Metivier F, Chappuis Ph y Llach F: Association between aluminum accumulation and cardiac hypertrophy in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 13:75-83, 1989.
30. Virgós MJ, Sánchez M, Suárez C, Gómez Alonso C, Fernández Soto I y Cannata JB: Intoxicación aluminica y conducción cardíaca (resumen). *Nefrología* 9 (supl. 1):67, 1989.
31. Winney RJ, Cowie JF y Robson JS: What is the value of plasma/serum aluminium in patients with chronic renal failure? *Clinical Nephrol* 24 (Supl. 1):S2-S8, 1985.
32. Passlick J, Wilhelm M, Busch T, Grabensee B y Ohnesorge FK: Elimination of aluminium via continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Dtsch Med Wochenschr* 114:9-13, 1989.
33. Olivieri NF, Buncinc JR, Chew E, Galant T, Harrison RV, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricci G, Skark B, Taylor M y Freedman MH: Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 314:869-873, 1986.
34. Windus DW, Stokes TJ, Julian BA y Fenves AZ: Fatal rhizopus infections in hemodialysis patients receiving deferoxamine. *Ann Int Med* 107:678-680, 1987.
35. D'Haese PC, Verpooten GA, Lamberts LV y De Broe ME: Pharmacokinetics of desferrioxamine in dialysis patients. En *Aluminium and iron overload in haemodialysis*. Ed. ME De Broe. Hogrefe and Huber Publishers. Toronto, 67-74, 1989.
36. García Alonso JI, Blanco González E, Fernández Martín JL y Cannata JB: Aluminio, transferrina y desferrioxamina: un nuevo enfoque. *Nefrología* 9:105, 1989.
37. Olaizola I, Fernández Martín JL, Díaz López B, Kontoghiorghes G y Cannata JB: Tratamiento de la intoxicación aluminica: estudio preliminar experimental con un nuevo compuesto activo por vía oral (resumen). *Nefrología* 9 (supl. 1):67, 1989.