

Importancia del aluminio en la hemodiálisis crónica

Fernández J. y col.

Se estudió la concentración de aluminio en el agua de la ciudad de Montevideo y en el plasma de 86 pacientes portadores de insuficiencia renal crónica, en tratamiento hemodialítico periódico con agua no desmineralizada. Las determinaciones se realizaron por espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito.

El aluminio del agua de ciudad fue siempre elevado, con una media de 286 ug/l. Todos los pacientes presentaron aluminemia elevada (media de 102 ug/l), en relación a un grupo control de personas sanas no expuestas al riesgo. El estudio de 18 pacientes, luego de un período de 3 a 9 meses de hemodiálisis con agua desmineralizada, mostró un descenso de la aluminemia estadísticamente significativo.

Se destaca la importancia de utilizar agua desmineralizada en hemodiálisis, para prevenir la intoxicación aluminírica y sus graves complicaciones.

Dres. *J. Fernández*, P. Rodríguez**, A. Petraglia*, A. Laborde*, N. Dibello*, P. Ambrosoni*, N. Mazzuchi**

* *Comisión para el estudio del agua de hemodiálisis. Soc. Uruguaya de Nefrología y Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas.*

** *DINAMIGE. Dirección Nacional de Mineralogía y Geología. (Ministerio de Industria y Energía).*

I. INTRODUCCION

En nuestro país, el tratamiento hemodialítico de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), se extendió como procedimiento terapéutico a partir de 1981, existiendo actualmente una población de 400 pacientes en hemodiálisis periódica. Este tratamiento sustitutivo de la función renal, determina además de la corrección de varios de los trastornos propios de la uremia, la aparición de nueva sintomatología.

Este tiene lugar al prolongarse la vida del paciente y, en parte, a alteraciones generadas por la diálisis.

Dentro de estas alteraciones, se conoce un cuadro clínico caracterizado por manifestaciones neurológicas y óseas que quienes lo describieron catalogaron de encefalopatía dialítica (1-2) y osteomalacia dialítica (3) respectivamente.

Un conjunto de datos epidemiológicos (4-5), histoquímicos (1-3-6) y experimentales, pusieron en evidencia una fuerte asociación entre esta complicación y la presencia de aluminio (Al) en el agua utilizada para preparar el baño de diálisis, en el plasma y en los tejidos de los pacientes estudiados (7-8-9-10). Su aparición es más frecuente a partir del 3er. año de tratamiento dialítico.

PALABRAS CLAVES: Hemodiálisis
Insuficiencia renal crónica
Aluminio - Intoxicaciones

No. DE PACIENTES	86
SEXO M/F	53/33
EDAD	Media 48 años RANGO: 20 - 75
MESES EN HEMODIALISIS	Media 23 RANGO: 1 - 72

FIGURA 1
Pacientes en Hemodiálisis
Información Global

Con el objetivo de conocer la magnitud de este problema en nuestro medio, se estudió la concentración de Al en el agua corriente de Montevideo y en una población de pacientes hemodializados, así como en un grupo control.

II. MATERIAL Y METODOS

A. PACIENTES

Se estudiaron 86 pacientes con IRC hemodializados periódicamente con agua no desmineralizada. En la figura 1 se exponen las características de la población.

Como fuente accesoria de Al, la mayoría de los pacientes recibían hidróxido de aluminio (Al(OH)_3), en dosis variable de 1 a 6 g/día vía oral, para prevenir la progresión del hiperparatiroidismo secundario.

Grupo control: se estudiaron 8 muestras de plasma, provenientes de 8 voluntarios sin patología conocida y no expuestos al riesgo.

B. METODOLOGIA DE ESTUDIO

Se realizaron determinaciones de aluminio en agua y plasma.

Instrumentación: Se utilizó un equipo PERKIN-ELMER compuesto por un espectrofotómetro de absorción atómica Mod. 5.000, un horno de grafito HGA 500, tomador automático de muestras AS-40 e impresor PR-10. En la figura 2 se señalan los límites de detección, sensibilidad, exactitud y precisión del método.

Reactivos: Se utilizó TRITON X-100 para el trata-

miento de las muestras de plasma y ácido nítrico al 5% para el tratamiento de las muestras de agua y el lavado de material. Se utilizó agua destilada con contenido en aluminio inferior a 5 $\mu\text{g/l}$ para preparar soluciones standard y para lavado del material.

Se evitaron los recipientes de vidrio y tapones de goma para la recolección al almacenamiento del material.

Muestras de agua: Las muestras que se utilizaron para el trabajo se tomaron de un solo lugar (laboratorio de DINAMIGE), considerando que el agua de Montevideo tiene una única fuente y un tratamiento común.

Los resultados fueron comparables cuando se tomaron muestras de otra zona de la ciudad. Se estudiaron en total 63 muestras de agua en el período comprendido entre noviembre de 1983 y agosto de 1985.

Muestras de sangre: Se extrajeron 10 ml. de sangre predialisis en jeringa de plástico heparinizada. Las muestras fueron centrifugadas en tubos de plástico con tapón de plástico.

En 18 pacientes con aluminemia superior a 100 $\mu\text{g/l}$, se repitió el estudio luego de un período de tratamiento dialítico con agua desmineralizada ($[\text{Al}] < 20 \mu\text{g/l}$) de 3 a 9 meses (promedio 4,3 meses).

El tratamiento de agua se realizó con resinas de intercambio iónico marca Duolite.

En 3 pacientes con sospecha clínica de intoxicación aluminírica y manifestaciones predominantemente óseas (dolores, seudofracturas), se buscó la confirmación diagnóstica mediante test de desferrioxamina.

Test de Desferrioxamina (DFX): se administró DFX

LIMITE DE DETECCION	5 $\mu\text{g/l}$
SENSIBILIDAD	15 pg
RECUPERACION: * Plasma	109% \pm 15
(exactitud) * Orina	100% \pm 14
* Agua	105% \pm 20
PRECISION	< 10%
(coef. de variación)	

FIGURA 2

i/v, a la dosis de 40 mg/kg.peso, diluida en 300 ml. de solución glucosada isotónica en 30 minutos. Se realizaron 2 sesiones de hemodiálisis, 4 y 48 horas después de la perfusión. Se determinó la aluminemia antes de la perfusión (T_0) y de la segunda sesión de hemodiálisis (T_1). El test se consideró positivo si $[Al]_{T_1} - [Al]_{T_0} > 150 \mu\text{g/l}$.

Los resultados se expresaron en valores medios \pm 1 desvío standar ($x \pm 1SD$). Para el análisis estadístico se utilizó el test de 't' para muestras independientes o dependientes y al método de los cuadrados mínimos para el cálculo de correlación.

III. RESULTADOS

En la figura 3 se exponen los resultados obtenidos en el agua potable de la ciudad. Se dosificaron 63 muestras, la media fue de $286 \pm 155 \mu\text{g/l}$, con un rango de 70 a 1.200 $\mu\text{g/l}$.

Se comprobaron variaciones estacionales, con valores de Al más elevados en los meses de invierno. Se observaron variaciones bruscas en el mismo día, como lo muestran los círculos blancos.

La figura 4 muestra los resultados del grupo control, siendo la media de aluminemia $10.6 \pm 5.7 \mu\text{g/l}$.

En la población estudiada, el aumento de la alumi-

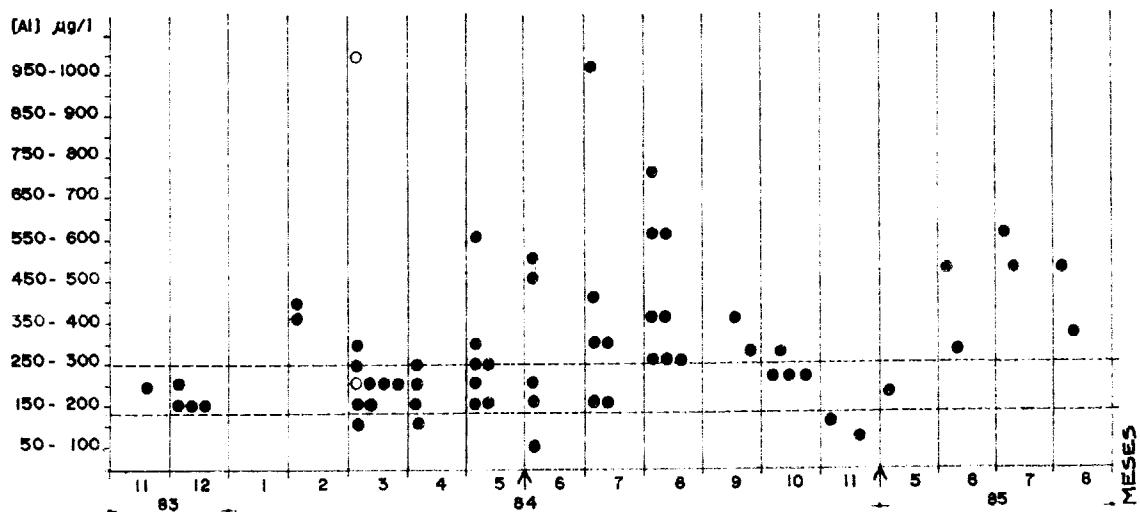


FIGURA 3
Concentración de aluminio en el agua potable de Montevideo desde noviembre/83 hasta agosto/85.

1) < 5	
2) 9 ± 4	
3) 14 ± 2	
4) 8 ± 0	
5) 20 ± 1,2	
6) 10 ± 8	
7) 12 ± 6	
8) 10 ± 8	

$\bar{x} = 10,6 \pm 5,7$

FIGURA 4
Aluminio Plasmático
Grupo Control ug/l ($\bar{x} \pm 1$ SD)

nemia fue estadísticamente significativo ($P < 0,001$) en relación al grupo control, con un valor medio de $102,5 \pm 62,6$ y con un rango de 34 a $392 \mu\text{g/l}$. Los resultados se exponen en el histograma de la figura 5.

Treinta y ocho pacientes (44%) presentaron aluminemia superior a los valores considerados aceptables ($100 \mu\text{g/l}$).

No se encontró correlación entre el Al plasmático y el tiempo en hemodiálisis, como se muestra en la figura 6.

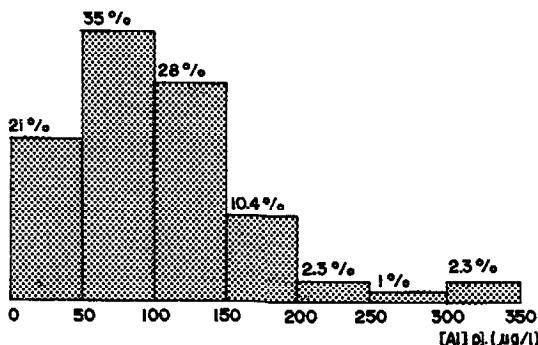


FIGURA 5
Distribución de los valores de aluminio plasmático (ug/l) en 86 pacientes en hemodiálisis periódica.

Los resultados de Al plasmático de 18 pacientes hemodializados durante 3 meses o más con agua desmineralizada, se muestran en la figura 7.

Se comprobó una disminución de la aluminemia en todos los casos, excepto en el paciente número 4. La disminución fue estadísticamente significativa ($P < 0,001$). En el grupo de pacientes (1 a 8), que tomaban Al(OH)_3 regularmente, la disminución no fue estadísticamente significativa.

El test de DFX fue positivo en los 3 pacientes estudiados, siendo los resultados 174, 276 y $236 \mu\text{g/l}$.

IV. DISCUSION

Se comprobaron concentraciones elevadas de Al en el agua potable de Montevideo y en el plasma de los pacientes hemodializados.

El Al del agua corriente de Montevideo proviene del sulfato de Al utilizado como floculador en la planta potabilizadora de O.S.E. (Obras Sanitarias del Estado). La cantidad agregada es variable según la turbidez del agua y es mayor durante los períodos de lluvia. De esta forma, se explican las variaciones observadas (fig. 3), con valores máximos durante los meses de invierno.

Estos resultados son comparables a los encontrados en otras ciudades y están por encima de los considerados aceptables para hemodiálisis (inferior a $30 \mu\text{g/l}$ según la farmacopea francesa) (11-12).

La utilización de agua no tratada para hemodiálisis con alta concentración de Al, es el factor más importante responsable de la hiperaluminemia de los pacientes estudiados. La eliminación de esta fuente de contaminación en 18 pacientes durante 3 meses o más (preparación del baño de diálisis con agua desmineralizada) determinó una disminución significativa de la aluminemia.

Varios autores han demostrado que la ingestión de Al(OH)_3 puede ser otro factor determinante de hiperaluminemia en los pacientes con IRC (13-14). De esta forma, se explica que la disminución de la aluminemia no fuera estadísticamente significativa en los 8 pacientes que ingerían regularmente Al(OH)_3 .

Diferentes autores admiten que un nivel de Al plasmático superior a $100 \mu\text{g/l}$ durante 3 años o más, representa una situación de riesgo para el desarrollo de las manifestaciones clínicas de la intoxicación aluminíca en los pacientes en hemodiálisis crónica (15).

Sin embargo, los niveles plasmáticos de Al no constituyen un índice fiel de la magnitud de los depósitos

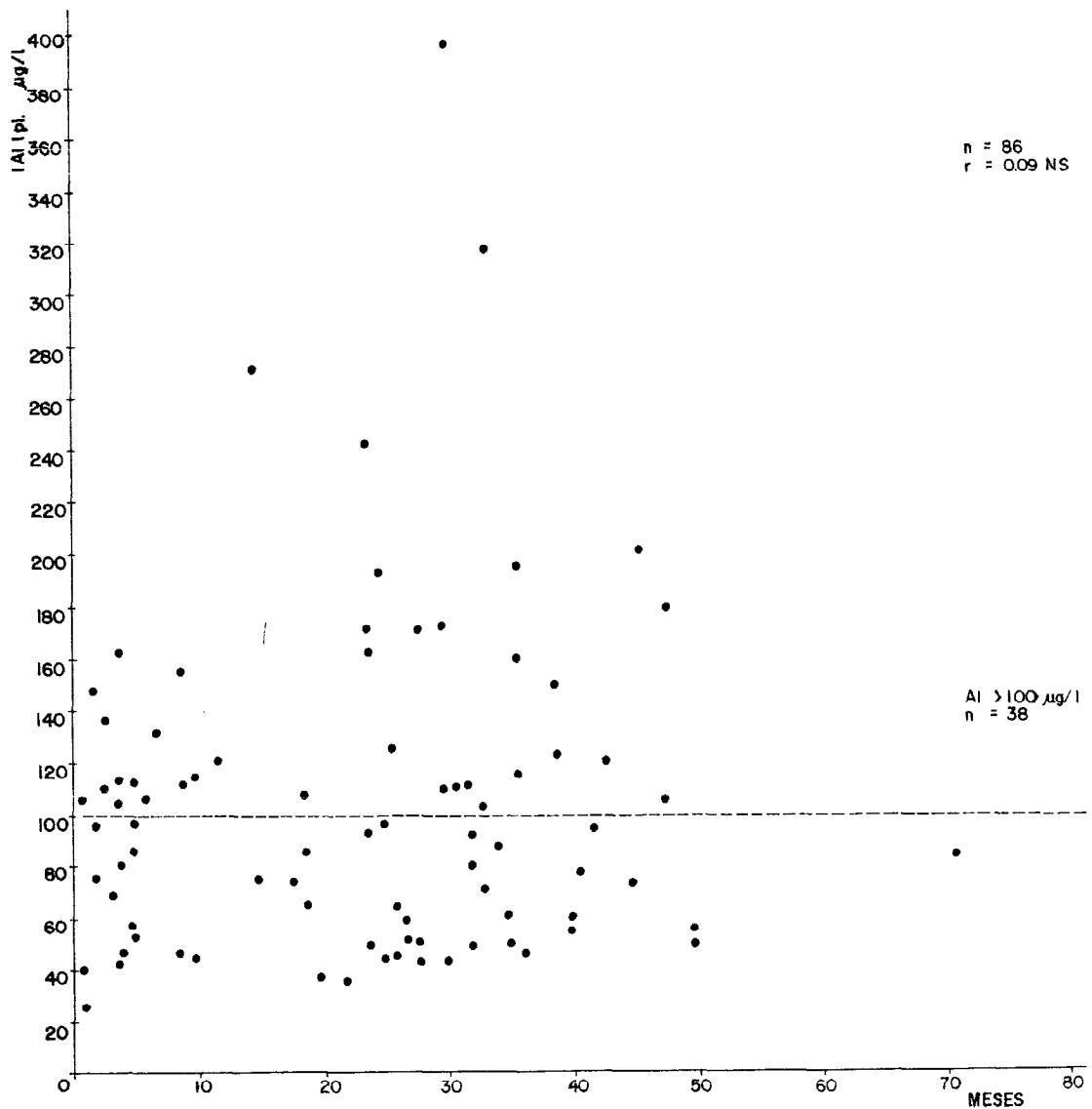


FIGURA 6
Concentración de aluminio en plasma y tiempo en hemodiálisis

y, por lo tanto, de la intoxicación (16). Esta depende de la acumulación de Al en los tejidos, fundamentalmente el encéfalo y los huesos.

Existen métodos directos e indirectos para el diagnóstico de la acumulación tisular de Al (17). Entre los primeros, la medida del contenido óseo de Al, y entre los segundos, el test de DFX. En los tres pacientes con aluminemia elevada y signos clínicos de intoxicación, el test de DFX confirmó el diagnóstico.

V. CONCLUSIONES

1. La concentración de Al en el agua potable de Montevideo fue variable, pero siempre muy elevada y superior a los valores considerados aceptables.
2. Todos los pacientes estudiados tuvieron valores elevados en relación a la población control; 38 pacientes tuvieron valores considerados de riesgo ($> 100 \mu\text{g/l}$).

Nº de PACIENTES	[Al] pl. PRE TRAT AGUA	MESES TRAT	[Al] pl. POST TRAT AGUA
1	268 mg/l	3	246 mg/l
2	110	3	102
3	162	3	102
4	120	3	168
5	134	3	112
6	102	3	94
7	104	3	36
8	172	3	56
9	392	3	102
10	110	3	38
11	162	3	46
12	110	3	50
13	106	3	44
14	110	3	44
15	100	3	62
16	130	9	72
17	148	9	64
18	112	9	106
X ± 1 DS	147,3 ± 73,3		85,7 ± 52,9

P < 0,001

Figura 7

RESUME

On a étudié la concentration d' aluminium dans l'eau de la ville de Montevideo et dans le plasma de 86 patients porteurs d' insuffisance rénale chronique, en traitement hémodialytique périodique avec de l'eau pas déminéralisée. Les déterminations ont été réalisées par spectrophotomètre d' absorption atomique avec four de graphite.

L' aluminium de l' eau de ville a toujours été élevé, avec une moyenne de 286 Mg/l. Tous les patients présentaient aluminémie élevée (moyenne 102 Mg/l), en relation à un groupe contrôle de personnes saines pas exposées au risque. L' étude de 18 patients après une période de 3 à 9 mois d' hémodialyse avec de l'eau déminéralisée, a montré une descente de l' aluminémie statistiquement significative.

On remarque l' importance de l' emploi d' eau déminéralisée en hémodialyse, pour prévenir l' intoxication alumineuse et ses graves complications.

SUMMARY

A study is carried out of aluminum concentration in the water supply of the city of Montevideo and in the plasma of 86 patients with chronic renal failure, under periodic hemodialytic treatment with non-deminer-alized water. The determinations were performed by atomic absorption spectrophotometry with graphite furnace.

The aluminum rates of the water supply were always high, with a 286 ug/l mean. All of the patients exhibi-

3. En algunos pacientes la hiperaluminemia dependió además de la absorción digestiva de Al.
4. El tratamiento de agua de hemodiálisis, es una medida imprescindible para prevenir la intoxicación en la población de hemodializados. En los ya intoxicados, es la primer medida para iniciar el tratamiento.
5. No siempre existe correlación entre la aluminemia y los depósitos tisulares. El test a la DFX es un método no invasivo de movilización aluminíca que permite apreciar la importancia de la sobrecarga tisular.

ted a high aluminemia (a 102 ug/l mean), in relation with a control group of healthy persons unexposed to the hazard. The study of 18 patients following a period of 3 to 9 months of hemodialysis with demineralized water showed a statistically significant decrease of aluminemia.

Stress is laid on the importance of using demineralized water in hemodialysis in orden to prevent aluminum poisoning and its serious complications.

BIBLIOGRAFIA

1. ALFREY, A.S., LE GENDRE, G.R., KAEHNY, W.D.: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *N. Engl. J. Med.*, 1976; 294: 184.
2. FLENDRIG, J.A., KRUIS, H., DAS, H.A.: Aluminium intoxication. The cause of dialysis dementia. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 1976; 13: 355.
3. PLATTA, M.M., COODE, G.C., HISLOP, J.S.: Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. *Br. Med. J.*, 1977; 2: 657.
4. PARKINSON, I.S., WARD, M.K., FEEST, T.G., FAWCETT, R.W.P.: Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. *Lancet*, 1979; 1: 406.
- 4'. ROZAS, V.V., POST, F.R., RUTT, W.M.: Progressive dialysis encephalopathy from dialysate aluminium. *Arch. Intern. Med.*, 1978; 138: 1375-1377.
5. WARD, M.K., ELLIS, H.A., FEEST, T.G., PARKINSON, I.S., KERR, D.N.S.: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet*, 1978; 1: 841.
6. MC DERMOTT, J.R., SMITH, A.J., WARD, M.K., PARKINSON, I.S., KERR, D.N.S.: Brain aluminium concentration in dialysis encephalopathy. *Lancet*, 1978; 1: 901.
7. TERRY, R.D., PEÑA, C.: Experimental production of neurofibrillary degeneration. (2) Electron microscopic, phosphates histochemistry and electron probe analysis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1965; 24: 200-201.
8. BERLYNE, G.M. et al.: Aluminium toxicity in rats. *Lancet*, 1972; 2: 564-586.
9. ELLIS, H.A., MC CARTHY, J.H., HERRINGTON, J.: Bone aluminium in haemodialysed patients and in rats injected with aluminium chloride: relationship to impaired bone mineralization. *J. Clin. Pathol.*, 1979; 32: 832-844.
10. DRUCKE, T., LACOUR, B., TOUAM, M., BASILE, C., BOURDON, R.: Oral aluminium administration to uremic hyperparathyroid or vitamin D supplemented rats. *Nephron*. (in press)
11. MEUNIER, J., CHARLES, B.: L'eau pour hemodialyse dans les pharmacopées françaises et européennes. *Pharm. Hosp. Fr.*, 1982; 62: 207-16.
12. PHARMACOPEE FRANCAISE, 11ème. ed. Aditif No. 30, Arrêté du 27 février 1980.
13. DRUCKE, T., LACOUR, B.: L'apport d'aluminium par voie digestive dans aluminium et insuffisance rénale. Paris: Gambio, 1984: 63-69.
14. KACHAY, W.D., HOGG, A.D., ALFREY, A.C.: Gastrointestinal absorption of aluminium from aluminium containing antiacids. *N. Engl. J. Med.*, 1977; 296: 1389-1399.
15. POGGLISTHSH, W., KNOPP, C.H., WAWSCHI-RCK, O., PETEK, W.: Aluminium intoxication in dialysis patients. *Int. J. Artif. Organs.*, 1982; 5: 293.
16. ALFREY, A.C., HEGG, A., CRASWELL, P.: Metabolism and toxicity of aluminium in renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1980; 33: 1509.
17. SIMON, P., ALLAIN, P., MAURAS, Y., KS.: Hyperaluminemia test by desferrioxamine for the determination of tissue aluminium overload in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 1982; 21: 900.