

# ROL DEL ATS-DUE EN LA COORDINACION Y REALIZACION DE ESTUDIOS METABOLICOS Y DE INVESTIGACION EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

*M. Serrano Arias, A. Fidalgo Miranda, P Melgarejo Menéndez, M. López López, C. Escandón Rodríguez, M. R. Fanjul Rubio, O. Prada Barrientos, M. Miguel Montoya,\* A. Alvarez González\*\**

Unidad Investigación. Hospital General de Asturias. Oviedo.  
Hospital Nuestra Señora de Covadonga\* Oviedo. Cruz Roja\*\* Oviedo

## INTRODUCCION

La toxicidad del aluminio (Al) en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC), especialmente en los que están en diálisis, es un hecho universalmente aceptado.

Dado que el Al es un elemento ubicuo las posibilidades de contaminación son múltiples, de ahí que una gran proporción de medicamentos y soluciones utilizadas en medicina puedan llegar a constituir fuentes importantes de exposición al Al. De todas las fuentes posibles, las más importantes en los pacientes con IRC son: los líquidos de diálisis, las soluciones utilizadas en alimentación parental, la albúmina, y algunos medicamentos; sobre todo el hidróxido de aluminio  $Al(OH)_3$  que se administra por vía oral como ligante o captor del fósforo en tubo digestivo. A esto habría que agregar el uso cada vez más difundido de Al en la industria y en la vida cotidiana como conservante de alimentos.

La exposición oral de Al ha adquirido especial interés en los últimos años al demostrarse que contrariamente a lo que se suponía el  $Al(OH)_3$  se absorbe en el tracto gastrointestinal, existiendo varios factores capaces de modular su absorción, entre ellos: la PTH, los metabolitos de la vitamina D, el hierro, el flúor, la edad, el pH gástrico, el grado de saturación previa de los depósitos de Al y la propia insuficiencia renal (2-4).

Debido a la interacción de todos estos factores, la cantidad de Al absorbido puede variar dentro de límites muy amplios; la experiencia previa parece indicar que existiría un grupo de pacientes en los que la absorción gastrointestinal de Al es muy importante («hiperasorbedores»), en los cuales la exposición oral adquiere especial jerarquía y otros que absorberían en menores cantidades. La ausencia de un isótopo radiactivo del Al con posibilidades de aplicación clínica o experimental dificulta los estudios de absorción, los cuales deben basarse en determinaciones indirectas de Al sérico y urinario.

El objetivo del presente estudio fue investigar el riesgo de absorción oral del hidróxido de aluminio, en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis, mediante la realización de un estudio de absorción cuya coordinación y ejecución estuvo a cargo del personal de enfermería del servicio, que ha utilizado este trabajo como vía fundamental para fomentar el interés y participación del ATS de hospital en actividades de investigación clínica.

## PACIENTES Y METODOS

Dadas las dificultades que entraña la realización de este tipo de estudios metabólicos en plantas generales, para la realización del test los pacientes fueron ingresados durante 48 horas en habitaciones individuales del servicio, especialmente preparadas para la realización del estudio.

Las ATS encargadas de ese área fueron adiestradas por la ATS supervisora del servicio, que además de explicar la importancia y detalles técnicos del protocolo a seguir, enseñó y mantuvo una estrecha vigilancia en relación a normas y tiempos estrictos de recolección de muestras de suero y orina, de manera que pudieron colaborar de forma activa en la realización de este trabajo.

Tras la preparación del personal que tomaría parte en el estudio, la supervisora coordinó con el servicio de admisiones y con las supervisoras de otros servicios el ritmo de los ingresos, atendiendo fundamentalmente a las necesidades del paciente sin interferir en su programación de hemodiálisis ni en ninguna actividad terapéutica y/o diagnóstica programada. En el caso de los pacientes ingresados se procedió a trasladarlos de su servicio a las habitaciones individuales ya referidas y en ningún momento se realizaron más de dos estudios simultáneamente.

La duración del test fue de 36 horas y éste se realizó previa autorización y consentimiento del paciente.

Se estudiaron 40 personas adultas que fueron divididas en 2 grupos:

Grupo I: (IA): (Control) Personas sanas con función renal normal (FRN) (N = 13), 5 hombres y 8 mujeres

(edad  $x = 35$  años). (IB): Pacientes con FRN y úlcera duodenal (N = 8), 4 hombres y 4 mujeres

(edad  $x = 48,5$  años), de los cuales 4 se estudiaron pre-cirugía y 4 post-cirugía gastroduodenal.

Grupo II: Pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis (N = 19), 10 hombres y 9 mujeres (edad  $x = 60,9$  años).

De los 19 pacientes con IRC, dos eran diabéticos, uno de ellos precisaba insulina para su control y debido a las condiciones de ayuno del test, sufrió una leve descompensación hipoglucémica que nos indujo a excluir posteriormente del estudio, a este tipo de pacientes.

El test fue precedido de un período de ayuno de 8 horas, al cabo del cual se les administró una dosis oral única de 30 mg./kg. de Al (OH)<sub>3</sub>. Se hicieron recolecciones de orina para determinación de Al en dos períodos diferentes: en las 12 horas previas al test (basal), y en las 24 horas siguientes al mismo, este último dividido en un primer período de 8 horas y un segundo período de 16 horas. Conjuntamente se hicieron extracciones de sangre para determinación de Al, en los tiempos 0 (basal), inmediatamente antes de la administración de Al (OH)<sub>3</sub> y a las 2, 6, 12 y 24 horas después de la ingesta de Al (OH)<sub>3</sub> (Figura I).

La extracción de sangre basal (20 cc.) se utilizó para la valoración de Al y de otros parámetros tales como: Urea, creatinina, hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), ferritina, sideremia, saturación de transferrina y capacidad de fijación del hierro a la transferrina (T.I.B.C.). El resto de las extracciones fueron de 2 cc. y en ellos sólo se determinó Al.

Durante las 36 horas del test todos los pacientes recibieron las mismas recomendaciones:

- a) Ingesta de 500 cc. de agua durante las horas de ayuno.
- b) No ingesta de bebidas alcohólicas.
- c) Disminuir el consumo de tabaco (menos de 10 cigarrillos diarios), en los pacientes con hábito tabáquico,
- d) A partir del período de ayuno, dieta normal.
- e) Suspensión de todo tipo de medicación no imprescindible.

A los pacientes con úlcera gástrica y cirugía gastroduodenal se les midió, en los mismos tiempos de las extracciones de sangre, el pH en muestras de jugo gástrico obtenido a través de sonda nasogástrica (Figura I). Se utilizaron sondas de mediano calibre (SALEM CH-14) que fueron bien toleradas por los pacientes, permitiéndoseles ingerir los alimentos una vez que finalizaba el ayuno.

Dado su elevado contenido en silicatos de aluminio y con objeto de evitar la contaminación no se utilizó el material habitual sino que fue reemplazado por material de plástico. Para la extracción de sangre se utilizaron tubos de 4 cc. de poliestireno cristalizado, estériles, que de acuerdo a publicaciones previas han demostrado no desprender Al (5).

Tanto los tubos como los contenedores para la recogida de orina fueron tratados previamente con ácido nítrico al 10 % durante 24 horas, aclarados varias veces con agua ultrapura (NANOpure II) y secados en estufa a 60° C. En las extracciones de sangre, dado que la determinación debe hacerse en suero, es importante lograr una retracción del coágulo lo más completa posible, hecho no siempre fácil en aquellos pacientes que debido a la insuficiencia renal tienen alteraciones de la coagulación. Para ellos se dejaron los tubos a temperatura ambiente (al menos 2 horas), incubando a 37° C en caso de necesidad, y centrifugando posteriormente durante 20 minutos a 2000 revoluciones por minuto, cuidando de no sobrepasar dicha velocidad para evitar la hemólisis.

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, (Penkin-Elmer).

El análisis estadístico de los datos se hizo mediante la comparación de medias para datos no pareados (Test de la t de Student).

## RESULTADOS

En los pacientes con insuficiencia renal, el grupo con aluminio sérico bajo (media < 20 Mg/l), mostró tras el test un incremento del aluminio sérico similar al observado en el grupo control. Por el contrario, los pacientes con aluminio sérico elevado (media > 80 mostraron una tendencia diferente, no aumentando, e incluso disminuyendo sus valores de Al sérico (Figura II).

En relación a los pacientes con función renal normal, tanto los ulcerosos estudiados pre-cirugía, que mantuvieron a lo largo del estudio un pH gástrico siempre bajo ( $X = 1,67$ ), como los controles, incrementaron de forma similar los niveles de Al sérico y urinario tras el test, mientras que por el contrario los estudiados post-cirugía, tuvieron un pH persistentemente elevado ( $X = 6,05$ ) y no incrementaron ni el aluminio urinario ni el sérico, llegando este último incluso a disminuir a lo largo de la experiencia (Figura II).

## DISCUSION

Debido a la condición de ubicuidad del Al ya señalada, es fácil imaginar las múltiples oportunidades de contaminación por Al del material usado rutinariamente en el laboratorio. Aquí el ATS juega un rol fundamental dado que está en sus manos la preparación especial del material que se utilizará para recoger las muestras, de él va a depender que se tomen las precauciones necesarias para realizar las extracciones, y en última instancia de su trabajo dependerá que pueda evitarse la contaminación, la que puede llegar a falsear los resultados obtenidos en estas determinaciones.

Esta labor es fundamental en clínica para un manejo racional de todos los pacientes y adquiere especial relevancia en investigación clínica y experimental, en donde se trabaja con un número muy importante de muestras, que varían desde concentraciones muy bajas de aluminio a concentraciones muy elevadas, en estas situaciones la planificación, el orden, la pulcritud y la precisión adquieren especial trascendencia.

Un hecho importante a destacar, es que el presente trabajo fue realizado con pacientes de varios centros de nuestra región, siendo un buen ejemplo de estudio en el que la metodología juega un papel fundamental y en el que la labor técnica de coordinación entre centros llevada a cabo por el ATS es imprescindible.

Al comienzo de este estudio y basados en nuestra impresión junto del diálogo y contacto con los pacientes pensábamos que aquellos enfermos con Al sérico más elevado eran los que estaban «hiperabsorbiendo el Al por vía digestiva» hipótesis que posteriormente este trabajo no ha confirmado. Por el contrario, se han encontrado resultados opuestos a la idea de partida.

Hemos confirmado que tras la administración oral de una dosis única de Al (OH)<sub>3</sub>, los pacientes con función renal normal mostraron diferencias en la absorción de Al según el pH gástrico, siendo mayor en aquellos con pH ácido (ulcerosos no intervenidos quirúrgicamente y controles), lo que demuestra el efecto del pH en la absorción gastrointestinal del Al (OH)<sub>3</sub>. Esto tiene importancia al prescribir al paciente en qué momento debe tomar el Al (OH)<sub>3</sub>. Si éste se ingiere antes de la comida, cuando el pH gástrico es ácido, el Al (OH)<sub>3</sub> se disolverá y disociará, no actuando como ligante del fósforo y dejando una mayor proporción de Al libre para la absorción, por el contrario, la administración del Al (OH)<sub>3</sub> en el periodo post-prandial inmediato, cuando el pH gástrico se aproxima a la neutralidad, permitirá que el Al (OH)<sub>3</sub> al no disociarse completamente cumpla más eficazmente su efecto captor de fósforo y sea incapaz de absorberse obteniéndose de ese modo el efecto terapéutico buscado, con un menor riesgo de toxicidad para el paciente.

En relación a los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, se observó un comportamiento diferente según los niveles de Al sérico basales, que como es sabido, indicarían el grado de exposición alúminica previa. Los pacientes menos expuestos (Al sérico basal bajo) fueron los únicos capaces de absorber Al tras el test, por el contrario dicha absorción se vio bloqueada en el grupo altamente expuesto (Al sérico basal elevado). Estas diferentes respuestas al test de absorción según el grado de exposición previa, que recientemente han sido comprobadas experimentalmente, inclinarían a pensar que la exposición crónica al Al «saturaría» la proteína transportadora (transferrina) de Al, obstaculizando posteriores incrementos de Al sérico a través de su absorción gastrointestinal. En estos pacientes, la contaminación con Al del líquido de diálisis puede ser el principal responsable de la hiperaluminemia.

Por tanto, de acuerdo a estos resultados, quienes más podrían absorber Al serían justamente los de menor exposición previa que, como consecuencia de ello, tendrían una mayor capacidad de transporte plasmático y absorción intestinal de Al.

Si este trabajo no hubiese sido realizado por las ATS con el cuidado, precisión y rigor necesarios, lo más probable es que sus resultados, contradictorios en un primer momento, hubiesen sido interpretados como erróneos, producto de la contaminación y sin sentido. Por el contrario la seguridad de un trabajo correctamente llevado a cabo permitió un nuevo enfoque de los resultados y el planteamiento de una hipótesis opuesta a la inicial, la cual posteriormente ha sido confirmada tanto en animales como en experiencias «in vitro».

El presente trabajo, cuya realización ha sido llevada a cabo prácticamente en su totalidad por ATS,

resalta la importancia creciente del trabajo del ATS-DUE en investigación clínica y enfatiza una vez más el papel esencial de dicho personal no sólo en el buen quehacer asistencial, sino en su colaboración práctica en el desarrollo de nuestro progreso en investigación.

## AGRADECIMIENTOS

Al equipo médico y técnico, que, gracias a su ayuda y colaboración fue posible la realización de este trabajo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wills M. Savory J. Aluminium Poisoning: Dialysis encephalopathy osteomalacia and anaemia. Lancet 1983; 2: 29-34.
2. Ihle Bu, Becker GJ: Gastrointestinal absorption of aluminum. Am J. Kidney Dis 302-305, 1985.
3. Andreoli SP, Bergstein JM, Sherrard D: Aluminium intoxication from aluminium containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. N Eng J, Med 310: 1079-1083, 1984.
4. Boyce BF, Mocan MZ, Halis D. Cowan R. Junor Bjr, Aluminium related osteomalacia due to oral aluminium: Can patients at risk identified by an Al absorption test? In: Aluminium and other trace elements in renal disease. A Taylor. (Edited by) Balliere Tindali, London 1986; 108-117
5. S. A. Sanz Medel, R. Rodriguez Roza, A. Noval Vallina, R. González Alonso y J. B. Cannata. Técnicas actuales para la determinación de aluminio a niveles de  $\mu\text{g/l}$ . en líquidos biológicos: comparación relación costo/efectividad. NE FROLOGIA VI, Supl. 1, 3: 31-34, 1986.

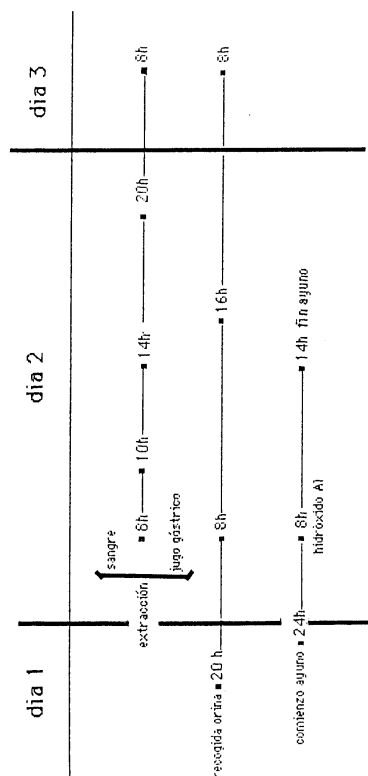


Fig. 1 : Esquema de la realización del test de absorción de Al.

FIGURA II-A

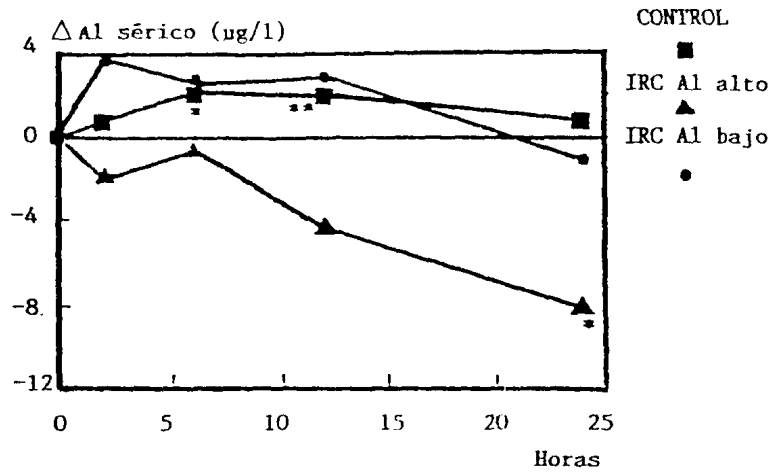


FIGURA II-B

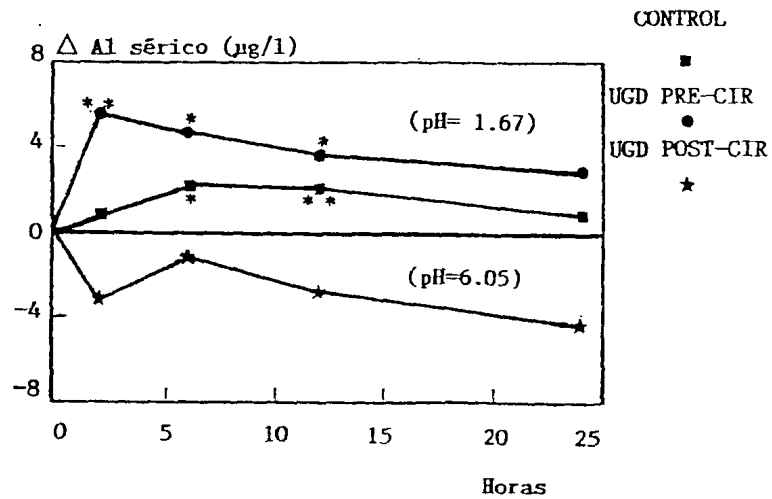


Figura II : Variaciones de aluminio sérico ( $\mu\text{g/l}$ ). II-A Pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). II-B Pacientes con úlcera gastroduodenal (UGD). Los asteriscos indican la significación respecto al valor basal.

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.025$