

ALUMINIO EN DIALISIS

MESA REDONDA

X REUNION NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENFERMERIA NEFROLOGICA

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, 1985.

Introducción

Dr. Jorge B. Cannata Andía
Hospital General de Asturias.

El aluminio se encuentra diseminado por toda la superficie terrestre de la cual el 8% está constituida por este elemento. En consecuencia, como se puede suponer las posibilidades de exposición al aluminio son muy elevadas. Sin embargo, el aluminio corporal en condiciones normales no suele ser superior a 30 mgr (1) de lo que se deduce que el organismo pone en marcha una serie de mecanismos para protegerse de la intoxicación con aluminio, mecanismos basados fundamentalmente en la eliminación renal de aluminio, única vía eficaz de aclaramiento de dicho elemento.

Ante la presencia de insuficiencia renal crónica se entorpecerá la eliminación de aluminio y habrá una tendencia a la retención de este elemento. Por otro lado esta situación se ve agravada por el hecho que a medida que la insuficiencia renal avanza estos pacientes se ven sometidos a un progresivo aumento en la exposición al aluminio secundario a la terapéutica utilizada. Por tanto, el análisis de las fuentes de exposición a dicho elemento tienen un gran interés y representan el pilar fundamental de la prevención de la toxicidad mediada por aluminio.

TOXICIDAD INDUCIDA POR EL ALUMINIO

Dr. Jorge B. Cannata Andía
Hospital General de Asturias.

El primer caso de toxicidad secundaria al aluminio fue publicado en 1921 en un obrero metalúrgico (2) que tras exposición continuada al aluminio presentó trastornos en la memoria, tamblores y movimientos musculares incoordinados. Cinco años más tarde Betts en otra publicación (3) llamó la atención sobre el peligro potencial de la exposición al aluminio a través del agua de bebida y de varios medicamentos debido a un contenido no despreciable de aluminio en los mismos. En los años posteriores y hasta el comienzo de la década de los años 70 su probable papel tóxico fue desestimado aun a nivel de publicaciones especialmente relacionados con el tema. (4).

La primera comunicación de su probable papel tóxico en pacientes con insuficiencia renal crónica fue dada en 1970 por Berlyne (5) quien llamó la atención de los nefrólogos sobre el riesgo de toxicidad oral resultante de la ingestión de resinas de aluminio en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Posteriormente poco se habló del aluminio hasta que en 1976 Alfrey en Denver, Colorado

(6) describió un cuadro de desenlace fatal caracterizado por síntomas fundamentales a nivel del sistema nervioso central muy semejantes a una demencia, que se desarrollaba en pacientes en diálisis a los que se estaba tratando con agua proveniente directamente del grifo sin ningún tipo de tratamiento especial.

Este cuadro fué llamado encefalopatía dialítica y en los años siguientes publicaciones similares se sumaron a la de Alfrey siendo un buen ejemplo de estas las del grupo de Kerr y colaboradores en New Castle (7-10) quienes describieron numerosos casos caracterizados fundamentalmente por patología ósea de características fracturantes que a nivel histológico representaba una variedad de osteomalacia por lo que se la llamó «osteomalacia fracturante» y que hoy día representa una de las lesiones más importantes de la osteodistrofia renal en numerosos países (11, 12). (Tabla I)

A nivel del sistema nervioso central la enfermedad presenta numerosos interrogantes en relación a su etiopatogenia (13). Si bien se considera que el aluminio podría ser un tóxico a nivel enzimático bloqueando por este mecanismo funciones importantes a nivel del sistema nervioso central. Además existen evidencias experimentales que responsabilizan al aluminio de los cambios de permeabilidad de la barrera hematoencefálica

OSTEODISTROFIA RENAL

1. HIPERPARATIROIDISMO

Etiopatogenia: Ver Figura

2. OSTEOMALACIA

Etiopatogenia:

- Disminución de vitamina D.
- Osteomalacia fracturante secundaria a intoxicación por aluminio.
- Disminución de fósforo.

3. OSTEOPOROSIS

4. OSTEOSCLEROSIS

Tabla I: Lesiones de la osteodistrofia renal.

fundamentalmente para algunos péptidos implicados en la patogenia de la encefalopatía dialítica secundaria a intoxicación por aluminio (14).

Por el contrario, la patología ósea de más reciente descripción ha sido mejor estudiada y gracias a varios estudios realizados fundamentalmente en los últimos 5 años, hoy día se conoce mejor el mecanismo de deposición ósea del aluminio y su probable toxicidad secundaria (15-18).

El aluminio se deposita en el hueso a diversos niveles pero fundamentalmente a nivel del frente de calcificación. Esto ha sido comprobado con diversas técnicas especiales para teñir el aluminio, las que demuestran una línea de deposición de aluminio a nivel de frente de calcificación (15, 16). Debido a esta deposición tóxica del aluminio el calcio no puede ser depositado de un modo adecuado en ese frente de calcificación obstaculizándose la formación del hueso nuevo. Por lo tanto, los pacientes intoxicados con aluminio tienen un gran volumen de tejido osteoide (tejido óseo no calcificado) que explica la gran fragilidad de estos huesos.

Por otro lado esta anormal deposición de aluminio ocupando en el hueso el lugar que le correspondería

al calcio, podría justificar indirectamente el hecho de que estos pacientes tenga frecuentemente una concentración de calcio sérico elevada que podría ser parcialmente responsable de la inhibición de secreción de parathormona (18-20), hormona encargada fundamentalmente de la remodelación ósea y que se vería bloqueada por el mecanismo tóxico del aluminio añadiendo otro factor indirecto de toxicidad que favorece una inadecuada renovación ósea.

Si bien los antes mencionados presentan los efectos tóxicos más conocidos del aluminio, desde hacer un par de años se ha centrado la atención sobre el tercer punto; la eritropoyesis, en la que el aluminio también podría estar implicado.

Es bien sabido que los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen un tipo de anemia condicionada fundamentalmente por la falta de eritropoyetina, hormona que se produce fundamentalmente a nivel encargada de estimular la producción de glóbulos rojos. No obstante, se ha comprobado que el aluminio puede agravar esta anemia cambiando su morfología transformándola en anemia microcítica hipocrómica (21-23), similar a la que se obtiene por carencia de hierro.

El mecanismo por el cual el aluminio actuaría provocando este trastorno no está totalmente dilucidado, sin embargo si consideramos que el aluminio se deposita en el hueso podría, su deposición a nivel de la médula ósea ser la responsable fundamental de este bloqueo enzimático que justificaría tanto una mala producción de glóbulos rojos como una probable inadecuada utilización del hierro.

Por otro lado el aluminio podría estar también indirectamente actuando a nivel del tubo digestivo interfiriendo la absorción del hierro y justificando de este modo un cierto grado de déficit de este elemento que ayudaría a

agravar esta anemia (24, 25). Este es un terreno en el que en la actualidad se está trabajando y falta por dilucidar exactamente el o los mecanismos responsables de la producción de esta anemia. De cualquier modo la supresión de la exposición a diversas fuentes de aluminio se ha asociado con una mejora de los niveles sanguíneos de glóbulos rojos (22-25), hecho este que refuerza la hipótesis de la toxicidad del aluminio sobre la hematopoyesis.

Si bien hay muchos puntos que necesitan de ulteriores estudios para aclarar el mecanismo de acción, hoy día se sabe que el aluminio juega un papel muy importante como agente tóxico.

La gravedad que supone el riesgo de toxicidad al aluminio es de considerable importancia dado que a excepción de lo que ocurre en el sistema hematopoyético en el que su acción parece ser reversible en los otros dos terrenos de reconocida toxicidad: el cerebral y el óseo, después de que el aluminio haya ejercido su efecto tóxico este es muy difícil de ser eliminado siendo necesario la utilización de nuevas técnicas con objeto de remover los depósitos de aluminio. La administración de Deferroxiamina se ha utilizado con ese fin, si bien hasta la actualidad se han obtenido con este proceder resultados alentadores pero no totalmente definitivos en el tratamiento de la intoxicación aluminica (10, 26-29).

Este es un terreno en Medicina en el que la prevención resulta mucho más efectiva y rentable que el tratamiento curativo tanto a nivel sanitario como económico. Las medidas para poner en marcha dicha prevención son bastantes simples (30) y todas en general tienden a la minimización de la exposición al aluminio, hecho este de fundamental importancia en pacientes con insuficiencia renal crónica a los que se intenta ofrecer un tratamiento que logre una rehabilitación adecuada.

III. Fuentes de exposición al aluminio

Jorge B. Cannata Andía.
M. Carmen Rodríguez Suárez.
Hospital General de Asturias.

Las principales fuentes de exposición al aluminio en pacientes con insuficiencia renal crónica son las siguientes:

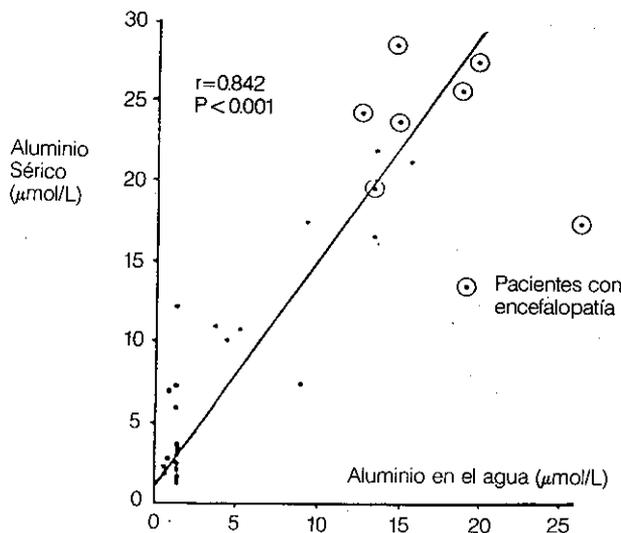
1. El agua que se utiliza en las Unidades de Hemodiálisis para preparar la solución destinada a dializar a los pacientes.
2. Las soluciones de diálisis, que ya vienen preparadas comercialmente destinadas a su utilización tanto en diálisis peritoneal como en Hemofiltración.
3. La ingesta de hidróxido de aluminio.

1. Agua utilizada en hemodiálisis

La mayoría de Unidades de potabilización de agua utilizan en su cadena de depuración sulfato de alúmina como agente floculante con objeto de precipitar partículas gruesas. Este tratamiento del agua se ha intentado erradicar en los últimos años debido a su conocida toxicidad dependiente del aluminio que queda disuelto en este agua. Sin embargo, esto no se ha logrado debido a que este es un tratamiento muy efectivo y económico y sus implicaciones patológicas de momento se circunscriben solamente a pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento dialítico.

Durante muchos años este agua contaminada con aluminio ha sido la fuente más importante de transferencia de aluminio hacia el paciente y ha justificado numerosas publicaciones

Figura 1. Relación entre la concentración de aluminio en suero y en agua utilizada en Hemodiálisis. Referencia 21 (Elliot y colaboradores).



sobre la toxicidad del aluminio con una clara distribución geográfica de acuerdo a las plantas de tratamiento y abastecimiento de agua (Figura 1) (7, 14, 21). Sin embargo, desde la aparición de dichos trabajos llamando la atención sobre el peligro de contaminación con aluminio en el agua utilizada para Hemodiálisis, la mayoría de Unidades de Hemodiálisis han comenzado a utilizar tratamientos propios de depuración del agua destinada a Hemodiálisis consistente en deionización y/o osmosis inversa con objeto de disminuir al máximo la contaminación mediada por aluminio y por otros elementos traza como zinc, cobre, plomo, etc., también probablemente tóxicos en la insuficiencia renal (31-33). Con un adecuado tratamiento del agua se ha logrado erradicar la fuente contaminante más importante de aluminio, pasando a ocupar su lugar como fuente de exposición y foco de atención la exposición oral al mismo.

2. Soluciones de diálisis peritoneal y hemofiltración

Hay otras técnicas dialíticas como la diálisis peritoneal en cualquiera de sus modalidades y la hemofiltración, en las que las soluciones de diálisis vienen preparadas en bolsas comer-

ciales. Estas soluciones deberían ser manufacturadas con agua deionizada exenta de aluminio y otros elementos traza pero en ocasiones por fallos en la cadena de producción de las mismas se pueden detectar contaminaciones con aluminio que pueden llegar a ser de una magnitud considerable (20, 34). No obstante con un buen control en la manufacturación de estas soluciones se logra obviar esta fuente de contaminación la que en todo caso cuando se produce justifica casos aislados y delimitados de toxicidad y no representa un riesgo masivo de exposición al aluminio.

3. Ingesta de hidróxido de aluminio

Este representa el tema central de éste y su peligro potencial es de tal magnitud que justifica un análisis más detallado.

El hidróxido de aluminio es un antiácido que se comenzó a utilizar hace aproximadamente 60 años en el tratamiento de patologías digestivas. La primera evaluación sobre su probable absorción fue hecha en 1943 por Kirsner (35) quien estudió pacientes ulcerosos en tratamiento con carbonato de calcio, fosfato de alúmina e hidróxido de aluminio y no

encontró alteraciones en el equilibrio ácido-base ni en el electrolítico concluyendo que dichos compuestos no eran absorbidos a nivel del tubo digestivo.

Este concepto se ha mantenido casi inamovible durante 40 años y ha justificado que tras la comprobación de la utilidad del hidróxido de aluminio en el tratamiento de la hiperfosforemia de la insuficiencia renal crónica la utilización masiva del mismo en pacientes con insuficiencia renal trajese como consecuencia el replanteamiento de esta supuesta no absorbibilidad de los antiácidos. Bricker y Slatopolsky (36, 37) fueron los primeros en llamar la atención sobre la utilidad de controlar la hiperfosforemia con objeto de no provocar descensos del calcio sérico secundarios al aumento de fósforo y de este modo evitar la estimulación de la parathormona y el desencadenamiento del hiperparatiroidismo secundario que caracteriza a la insuficiencia renal crónica. En la práctica, este control del fósforo sérico se consigue mediante la administración de hidróxido de aluminio que actúa a nivel del tubo digestivo como «ligante» del fósforo, contenido fundamentalmente en las proteínas de la dieta. De este modo se evita su absorción intestinal y se contribuye al «no ascenso» de los niveles séricos de fósforo y secundariamente al control del hiperparatiroidismo secundario. Esta hipótesis sobre la etiopatogenia del hiperparatiroidismo de la insuficiencia renal crónica sigue vigente, no obstante su papel preponderante es hoy día más discutido aceptándose una explicación multifactorial del fenómeno (38, 39). (Figura 2).

Sin embargo, a principios de la década de los años 70 esta teoría significó un gran adelanto en el manejo del hiperparatiroidismo secundario y adquirió una rápida popularidad extendiéndose su uso prácticamente a todos los pacientes con insuficiencia renal crónica, basado fundamentalmente en la supuesta poca absorbibilidad del compuesto, a su bajo precio,

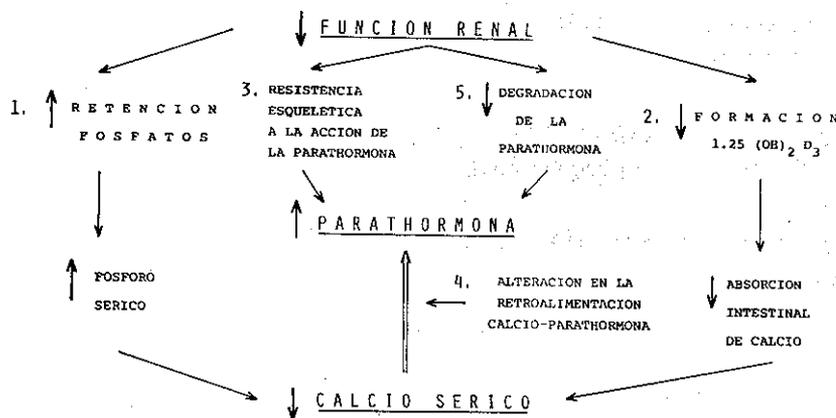


Figura 2. HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA. Enumeración por orden de importancia de las teorías involucradas en su etiopatogenia.

a su fácil disponibilidad, en resumen, a la simplicidad del tratamiento y a un fácil entendimiento de los fundamentos fisiopatológicos del mismo. Su utilidad, si bien ha sido discutida, (39, 40) es inobjetable y ha contribuido en gran medida en los últimos 15 años al control del hiperparatiroidismo en pacientes con insuficiencia renal crónica tanto bajo terapéutica conservadora como en tratamientos sustitutivos dialíticos.

No obstante, desde principios de la pasada década se comenzó a sospechar que su absorción no era nula (5) y que en pacientes con insuficiencia renal esta podría ser peligrosa debido a que el riñón es el único órgano capaz de excretar aluminio, el que a su vez no resulta simple de eliminar dado que se encuentra ligado en un 80% a las proteínas plasmáticas lo que obstaculiza su aclaramiento tanto a nivel renal como por técnicas dialíticas (26).

En los últimos años numerosos trabajos han tratado el tema intentando cuantificar la absorbibilidad del hidróxido de aluminio. Los resultados han sido contradictorios (32, 41-46) dado que su absorción tal vez no dependa sólo de la dosis del hidróxido de aluminio administrado, a la que resulta más simple culpabilizar, sino probablemente de múltiples factores desconocidos que regulan o modulan su absorción. Además, para obtener da-

tos irrefutables resulta fundamental el estudio de pacientes que no estén expuestos a otra fuente masiva de exposición de aluminio como la que representa el agua utilizada para hemodiálisis sin previo tratamiento de la misma. En estudios metabólicos como humanos con función renal normal (47) se ha comprobado que dosis de hidróxido de aluminio de 1.000 mgr. al día se acompañan de una elevación en los niveles de aluminio sérico, incremento que a lo largo de los días se mantiene pese al aumento de la eliminación renal de aluminio dado que esta última aparentemente no compensa el incremento producido por la absorción, denotando una excreción renal «limitada» a pesar del aumento en las concentraciones séricas del aluminio (Figura 3).

Si bien algunos estudios confirman estos hallazgos de una fácil absorción del hidróxido de aluminio (14, 41-45, 48-50). Otros no encuentran ninguna correlación entre las dosis de hidróxido de aluminio el tiempo de exposición a la misma (32, 46) y los niveles séricos de aluminio en pacientes sometidos crónicamente a la utilización de esta droga. Desde la iniciación de estos estudios ha llamado siempre la atención las grandes variaciones individuales supuestamente imbricadas en la absorción de aluminio y que justificarían la gran

disparidad de resultados obtenidos en los estudios de absorción.

Se han tratado de analizar diferentes factores supuestamente implicados encontrándose siempre una gran variedad de posibilidades. A nivel animal y en experiencias agudas de pocas semanas de duración (51, 52) se ha comprobado que la parathormona podría influenciar la absorción de aluminio, incrementándola. Sin embargo, en estudios de pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a exposiciones prolongadas a hidróxido de aluminio se ha encontrado resultados opuestos a los anteriores demostrando la complejidad de la relación aluminio-parathormona (17-20).

El momento de la ingesta de hidróxido de aluminio y su relación temporal con las comidas ha sido también fruto de análisis dado que la disolución del hidróxido de aluminio cambia considerablemente a pH ácido, neutro o alcalino y por tanto su relación temporal con los alimentos es fundamental dada la acción amortiguadora de ambos (41, 47, 50). Por otro lado el aluminio parece estar implicado en la absorción de hierro (24, 25, 53), pero sin embargo, hasta la fecha no ha habido ninguna publicación que analice el mecanismo opuesto, es decir, el probable efecto que el metabolismo del hierro podría tener sobre la absorción del aluminio dado el efecto conocido que el primero tiene sobre la absorción de otros metales como el cobalto, cadmio y plomo (54, 55).

Como hemos podido comprobar todavía hay muchas incógnitas por resolver sobre la probable absorción de aluminio en la insuficiencia renal crónica y sobre los mecanismos que modularían la misma.

La búsqueda de mayor información sobre el tema resulta fundamental dado que hasta la fecha no disponemos de ningún otro compuesto con efectividad comparable al hidróxido de aluminio para el tratamiento

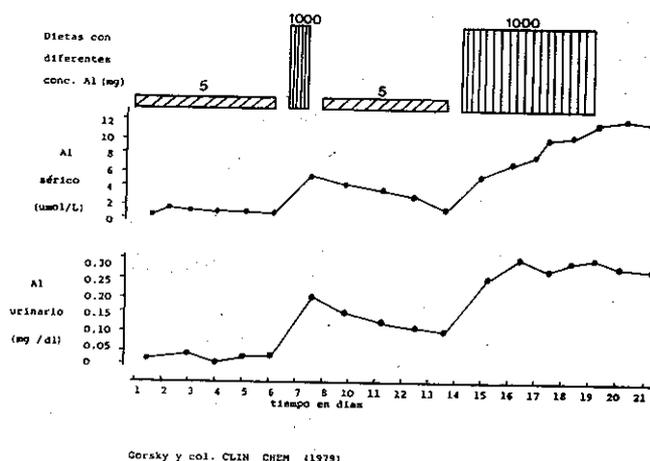


Figura 3. Estudio Metabólico de excreción de aluminio en humanos con función renal normal. (Referencia 47). Al (aluminio).

de la hiperfosforemia de la insuficiencia renal crónica que sigue siendo todavía el primer eslabón de la hipótesis más conocida y aceptada sobre la etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica.

IV. En búsqueda de los valores normales de aluminio: Importancia de la contaminación

Jorge B. Cannata Andía.
Angeles González Carcedo.
Hospital General de Asturias

Desde que, Berlyne en 1970 (5) llamó por primera vez la atención de los nefrólogos sobre el riesgo de hiperalbuminemia en la insuficiencia renal crónica, nefrólogos y analistas han demostrado gran interés en conocer cuales deberían ser los «valores normales de aluminio» en suero, plasma y sangre total de pacientes afectados de insuficiencia renal. En los últimos años este interés se ha hecho también extensivo a los seres humanos con función renal normal.

En los primeros años la confusión fue el denominador común ya que, lo que para algunos autores eran consi-

derados valores aceptables, para otros eran valores elevados.

Dos factores fundamentales acrecentaron ese desconcierto: Por un lado, la diversidad de técnicas empleadas para determinar aluminio con las consecuentes variaciones tanto en sensibilidad como en especificidad, y por otro lado el desconocimiento de la gran importancia que tenía la contaminación en las determinaciones de aluminio. Hoy día, si bien no hay un acuerdo total, la mayoría de autores coinciden en que concentraciones mantenidas de aluminio sérico superiores a 80 $\mu\text{g/l}$ (3 $\mu\text{mol/l}$) son peligrosas y que el objetivo a alcanzar es que éstas sean inferiores a 40 $\mu\text{g/l}$ (1,5 $\mu\text{mol/l}$) (15, 17, 31).

El que hoy podamos hablar de estas cifras concretas se debe fundamentalmente a una mayor y mejor utilización de la espectrometría atómica, que en los últimos años se ha ganado el primer lugar dentro de las técnicas de detección del aluminio. Tanto su variedad de emisión con fuente de plasma de acoplamiento inductivo (ICP), como la de absorción atómica en horno de grafito, nos brindan buenos niveles de detección y de determinación y hoy día resultan idóneas ofreciendo en buenas manos garantías de exactitud y reproducibilidad.

Este avance tecnológico ha desen-

mascarado y aumentado proporcionalmente la importancia que tiene la contaminación en las determinaciones de aluminio, ya que la sola presencia de polvo atmosférico puede, dada la ubicuidad del aluminio, elevar de un modo considerable los valores obtenidos en una muestra.

Con estos niveles de contaminación, resulta fácil comprender que la recogida y almacenamiento de las mismas, sea hoy día uno de los aspectos primordiales a tener en cuenta, si se intenta medir de un modo rutinario la concentración de aluminio en líquidos biológicos, tejidos y soluciones de uso corriente en medicina.

En la recogida de muestras las fuentes de contaminación de aluminio pueden ser muchas; las agujas siliconadas y las jeringas de plástico no parecen jugar un papel importante debido al corto tiempo de exposición con la sangre y a su bajo contenido de aluminio. Sin embargo, tampoco se puede afirmar que esta sea nula.

El factor fundamental está representado sin lugar a dudas por los tubos utilizados tanto para la extracción de sangre como para el almacenamiento del suero. El material de cristal dado su alto contenido en silicatos de aluminio ha probado sobradamente su poder de contaminación y por lo tanto no debe ser utilizado, motivo por el que progresivamente se ha ido reemplazando por el de plástico (56-59).

Como ha ocurrido con otras técnicas, poco a poco nos vamos acercando con mayor precisión a lo que tal vez se puedan considerar «valores normales de aluminio».

Sin embargo, este elemento, por ser uno de los más abundantes en la corteza terrestre, presenta mayores problemas que otros para la cuantificación de mínimas concentraciones; por lo tanto, es necesario un contacto más directo entre médicos y analistas para poder beneficiarnos al máximo

de la alta sensibilidad alcanzada por la tecnología de la que hoy disponemos y para llegar a obtener resultados más reales de los que pueden depender importantes decisiones terapéuticas.

V. Preparación del material utilizado para determinaciones de aluminio

**Mercedes Serrano Arias,
Angeles González Carcedo,
Laura Fernández González.
Hospital General de Asturias.**

Los tubos pueden representar la principal fuente de contaminación y ser los responsables de valores falsamente elevados en pacientes en los que esperábamos cifras inferiores de aluminio.

Hasta la actualidad y desde que se llamó la atención sobre el riesgo de contaminación debido al uso de tubos de cristal, se han venido utilizando tubos de plástico, los que, en una elevada proporción de casos se usan sin ningún tipo de tratamiento previo. Sin embargo, estos tubos de plástico, utilizados universalmente y considerados aptos para su utilización en las cuantificaciones de aluminio, no siempre lo son en el grado esperado y pueden representar al igual que los de cristal una importante fuente de contaminación (56, 57).

Por lo tanto, dado que un cuidadoso pretratamiento del material utilizado en las determinaciones de aluminio resulta fundamental a la hora de obtener y de interpretar resultados, es necesario como primer paso seleccionar el material más idóneo para la recogida y almacenamiento de muestras para las determinaciones de aluminio.

Dicho trabajo se realizó en dos fases:

PRIMERA FASE

Objetivo:

Investigar durante cuánto tiempo y con qué concentración de ácido nítrico deben ser tratados los tubos que se utilizan en la recogida y almacenamiento de muestras para las determinaciones de aluminio.

Material y Métodos

Se estudiaron 94 tubos, de ellos 47 eran de polipropileno y otros 47 de poliestireno. Dichos tubos fueron tratados con diferentes concentraciones de ácido nítrico (al 10 y 20%) y durante diferentes tiempos (12, 24 y 48 horas). Después de dicho tratamiento todos los tubos fueron llenados con una solución especialmente preparada que contenía 30 $\mu\text{g/l}$ de aluminio (1,1 $\mu\text{mol/l}$). La lectura de dicha solución se comenzó después de haber estado almacenada la misma durante 24 horas en los tubos ya pretratados con ácido nítrico.

Las determinaciones se realizaron utilizando un espectrómetro de absorción atómica (Perkin Elmer) de respuesta rápida, equipado con cámara de grafito y con muestreador automático.

Resultados:

En líneas generales todos los tubos tratados dieron cifras muy cercanas a 30 $\mu\text{g/l}$ de aluminio. Los tubos de poliestireno tratados con ácido nítrico al 10% durante 24 horas o con ácido nítrico al 20% durante 12 horas fueron los que arrojaron resultados más bajos de aluminio. En ambos casos la prolongación del tratamiento no demostró ningún beneficio (figura 4).

SEGUNDA FASE

Tras haber comprobado que el tratamiento con ácido nítrico al 10% du-

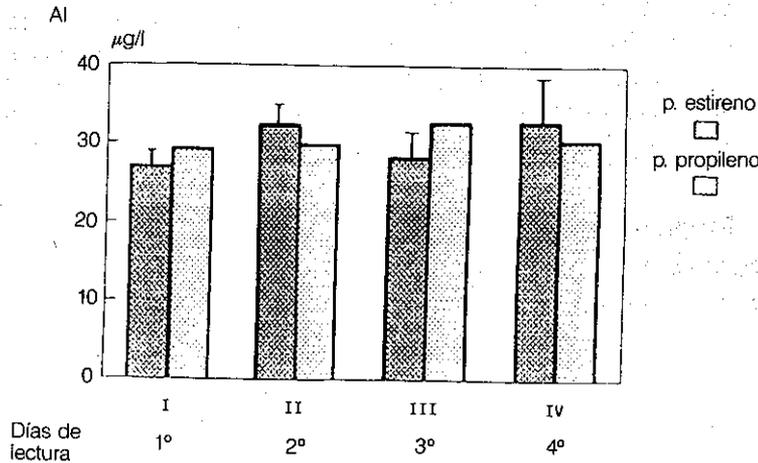


Figura 4. Resultados del tratamiento con diferentes concentraciones de ácido nítrico.

rante 24 horas era suficiente, el siguiente paso fue averiguar qué tipos de tubo de plástico dentro de los que ofrece el mercado y de uso corriente en medicina eran los más idóneos para utilizar en la recogida y almacenamiento de muestras de aluminio.

Material y Métodos

Se estudiaron 84 tubos, de siete tipos diferentes de plásticos y de formatos. De cada grupo de 12 tubos, seis fueron tratados con ácido nítrico al 10% durante 24 horas utilizando la técnica ya reseñada en la primera fase, el resto, los otros seis de cada grupo, no fueron tratados. Los 84 tubos fueron llenados con una solución especialmente preparada con una concentración de aluminio de 15 µg/l (0,55 µmol/l).

Resultados

En todos los tubos de poliestireno, las diferencias entre tubos tratados y no tratados fueron mínimas y no significativas. Por el contrario, en los de polipropileno hubo una clara diferencia entre tubos tratados y no tratados, la que fue muy significativa en las cúbicas cónicas de plástico (figura 5).

VI Valoración del efecto de la dosis y el tiempo de exposición al hidróxido de aluminio sobre los niveles de aluminio sérico

**Mercedes Serrano Arias,
M. Rosario Reguera Alvarez
Hospital General de Asturias.**

Pacientes y métodos

Se estudiaron 95 pacientes en Hemodiálisis crónica procedentes de dos Hospitales.

Dializados en tres sesiones semanales de 4-5 horas de duración.

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes en Hemodiálisis que habían iniciado ese tratamiento al menos 3 meses antes del comienzo del estudio y que habían sido dializados utilizando agua con bajo contenido en aluminio (menor de 0,3 µmol/L) como mínimo durante los 3 años previos a la iniciación del estudio.

Las características de ambos grupos se detallan en las Tablas II y III.

En los pacientes se investigó:

- Tiempo de Hemodiálisis
- Dosis de hidróxido de aluminio.

TIEMPO EN HEMODIALISIS	
GRUPO A (21)	< 12 MESES
GRUPO B (33)	12-36 MESES
GRUPO C (41)	> 36 MESES

Tabla II. División de los pacientes en tres grupos en relación a su tiempo en Hemodiálisis. () Número de pacientes por grupo.

CONCENTRACION DE ALUMINIO SERICO	
GRUPO I (19)	< 1,5 µmol/L (NORMAL)
GRUPO II (40)	1,5-3 µmol/L (ELEVADO)
GRUPO III (37)	> 3,0 µmol/L (MUY ELEVADO)

Tabla III: División de los pacientes en tres grupos de acuerdo a la concentración de aluminio sérico. () Número de pacientes en cada grupo.

a) Tiempo en Hemodiálisis

En todos los pacientes se valoró el tiempo total de Hemodiálisis hasta el comienzo del estudio.

b) Dosis de hidróxido de aluminio

En cada paciente se investigó la dosis de hidróxido de aluminio consumida el mes antes del estudio y así sucesivamente mes a mes retrospectivamente hasta el comienzo en Hemodiálisis.

RESULTADOS

a) Tiempo en Hemodiálisis

Como lo demuestra la figura 6 un mayor tiempo en Hemodiálisis se acompañó de un progresivo aumento del aluminio sérico.

b) Dosis de hidróxido de aluminio

Se investigó la dosis de hidróxido de aluminio tanto en comprimidos/día como en gramos ingeridos el último mes, los últimos 6 meses y el total desde el comienzo de Hemodiálisis.

Como se observa en la tabla IV y figura 7 hay diferencias estadísticas muy significativas entre la ingesta de hidróxido de aluminio de aquellos pacientes con aluminio sérico normal (Grupo I) y aluminio sérico muy elevado (Grupo III).

Al observar la tabla IX y las figuras 8 y 9 comprobamos que al estudiar la dosis total en gramos desde el comienzo de Hemodiálisis, las diferencias entre el Grupo I y el Grupo II se hacen significativas y las del Grupo I con el Grupo III se acentúan aún más.

Este aumento en las diferencias ya existentes es razonable dado que este análisis combina el efecto de los dos parámetros que estamos estudiando: TIEMPO EN HEMODIALISIS Y DOSIS DE HIDROXIDO DE ALUMINIO.

Con objeto de simplificar los resultados y poder sacar conclusiones sobre la influencia de las dosis más recientes como así mismo sobre el efecto acumulativo de las mismas se expresarán los resultados del siguiente modo: Dosis del último mes, dosis últimos seis meses, dosis total desde el comienzo de Hemodiálisis.

Tabla IV. Dosis de $Al(OH)_3$ (Hidróxido de aluminio) en comprimidos/día ingerida en el último mes, últimos 6 meses y desde el comienzo de HD (Hemodiálisis). Pepsamar R Laboratorios Winthrop. Alugel R Laboratorios Ibys.

GRUPOS Número de pacientes	COMPUESTO	Dosis media de $Al(OH)_3$ (comprimidos/día)		
		Ultimo mes	6 últimos meses	Desde comienzo HD
G I (< 1,5) (19)	PEPSAMAR	11,8 ± 1,8	12,3 ± 2,2	13,7 ± 3,8
	ALUGEL	5,8 ± 0,9	6,0 ± 1,1	6,7 ± 2,1
G II (1,5-3,0) (40)	PEPSAMAR	13,6 ± 1,0	14,4 ± 1,0	14,1 ± 1,5
	ALUGEL	6,7 ± 0,5	7,1 ± 0,5	6,9 ± 0,7
G III (> 3,0) (36)	PEPSAMAR	17,3 ± 1,1	17,4 ± 1,3	17,1 ± 1,6
	ALUGEL	8,5 ± 0,6	8,5 ± 0,6	8,4 ± 0,7

x $p < 0.05$

VII. Valoración de diferentes pautas de administración del hidróxido de aluminio sobre el control del fósforo y sobre la eritropoyesis

**M. Rosario Reguera Alvarez,
Isabel González Diez.
Hospital General de Asturias**

El hidróxido de aluminio es el ligante del fósforo más utilizado, no obstante, pese a su uso tan generalizado, su pauta de administración ha sido, al menos conceptualmente, incorrecta.

En nuestro medio, la dosis de hidróxido de aluminio correspondiente al desayuno, no es necesaria, ya que en un porcentaje muy elevado de la población, el desayuno es pobre o nulo en cuanto a contenido protéico y a fósforo, por lo tanto, la utilización de hidróxido de aluminio no estaría justificada.

Por otro lado, la distribución de proteínas en las otras dos comidas es muy variable de paciente a paciente y parecía bastante lógico el tratar de readecuar la dosis de hidróxido de aluminio individualmente de acuerdo al contenido de proteínas y fósforo de las diferentes comidas que acostumbra a hacer cada paciente.

Además, a los pacientes habitualmente se les prescribe el hierro en

ayunas ya que en medio ácido este elemento se absorbe mejor. Como es evidente la relación temporal del hierro con el hidróxido de aluminio podría ser negativa, por un lado por el conocido efecto de este último como antiácido con la consecuente probabilidad de elevación del pH gastroduodenal y por otro lado por la posibilidad de que el hidróxido de aluminio además de «ligar al fósforo» en el tubo digestivo, pueda «ligar» o formar «precipitados» con el hierro, lo que, en cualquier caso obstaculizaría la absorción de este último mineral.

Objetivos

Readecuar la dosis de hidróxido de aluminio de un modo más racional e individualizado de acuerdo al hábito dietético de cada paciente, valorando la utilidad de dicho cambio sobre el control del fósforo sérico y sobre la eritropoyesis.

Pacientes y Métodos

Se estudiaron un total de 57 pacientes en hemodiálisis que fueron incluidos en el estudio de un modo progresivo a lo largo de los últimos 6 años. La ingesta diaria de proteínas fue programada individualmente para cada paciente ajustando la misma para que la dosis total de las mismas fuera de 1,2 a 1,5 gr/Kgr/día. Todos los pacientes incluidos en este estudio recibían hidróxido de aluminio como ligante del fósforo. Dicha medicación se regulaba mensual-

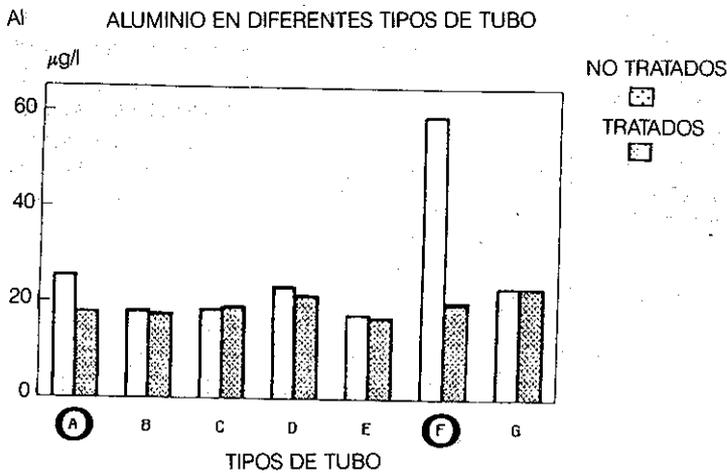


Figura 5. Resultados de la lectura de una solución de 15 μg/l de aluminio en los siete tipos de tubos estudiados con y sin tratamiento con ácido nítrico al 10% durante 24 horas.

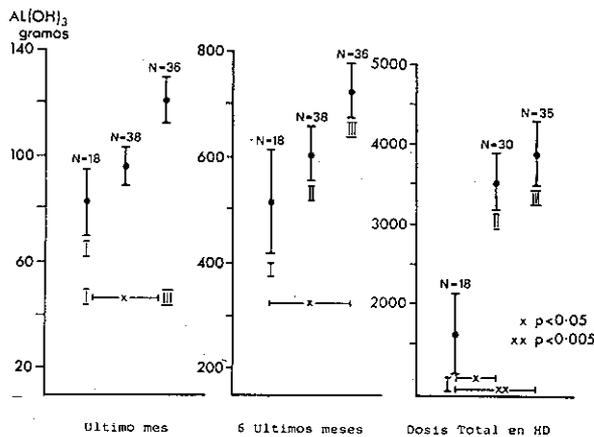


Figura 7. Comparación gráfica de la dosis de Al(OH)₃ (Hidróxido de aluminio) en gramos desde el comienzo de HD (Hemodiálisis) hasta el estudio.

mente con el ánimo de mantener el fósforo sérico entre 4,8 y 5,8 mgr%.

El modo de administración del hidróxido de aluminio sufrió una modificación importante a lo largo del estudio (figura 8). En una primera etapa se administró el hidróxido de aluminio de acuerdo a la PAUTA CLASICA; desayuno, comida y cena, en tres tomas iguales, de las cuales la del desayuno coincidía temporalmente después de la toma del sulfato ferroso. En la segunda etapa, de un modo progresivo, a nueve pacientes por año, hasta totalizar 57, se les suspendió el hidróxido de aluminio del desa-

yuno, separándola de la toma del hierro, sin incrementar las otras dos dosis, representando dicha modificación una reducción significativa de un tercio de la dosis diaria de hidróxido de aluminio (NUEVA PAUTA).

Resultados

Con la NUEVA PAUTA de adminis-

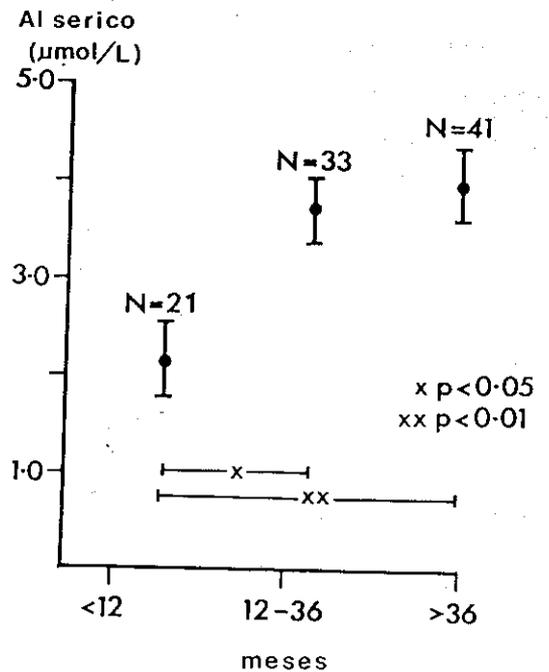


Figura 6. Relación entre Tiempo en Hemodiálisis y concentración de aluminio sérico.

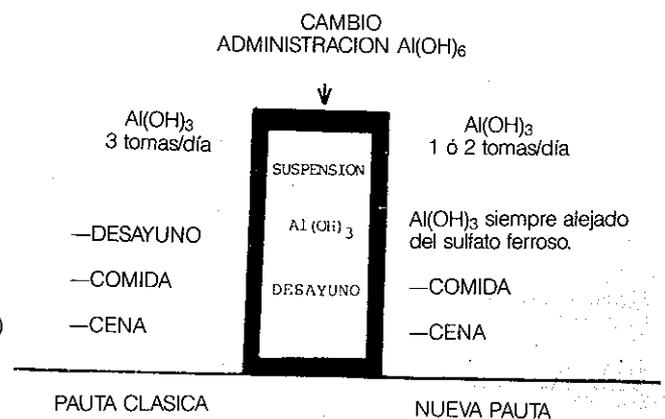


Figura 8. Cambio en la prescripción del hidróxido de aluminio (Al(OH)₃)

tración de hidróxido de aluminio se consiguieron niveles de fósforo sérico similares a los obtenidos con la PAUTA CLASICA utilizando una dosis significativamente inferior de este último compuesto. Además, la NUEVA PAUTA trajo aparejado un aumento de la hemoglobina sérica y una reducción en el número de transfusiones sanguíneas por requerimientos clínicos (figuras 9 y 10).

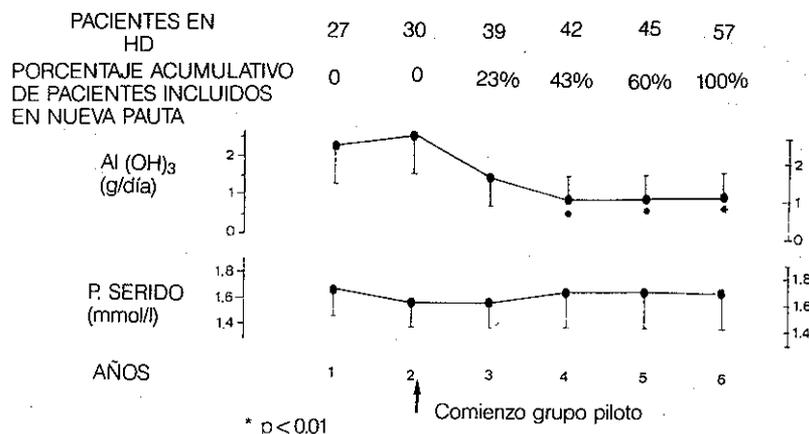


Figura 9. Resultados acumulativos a lo largo de los 6 años. HD (Hemodiálisis)

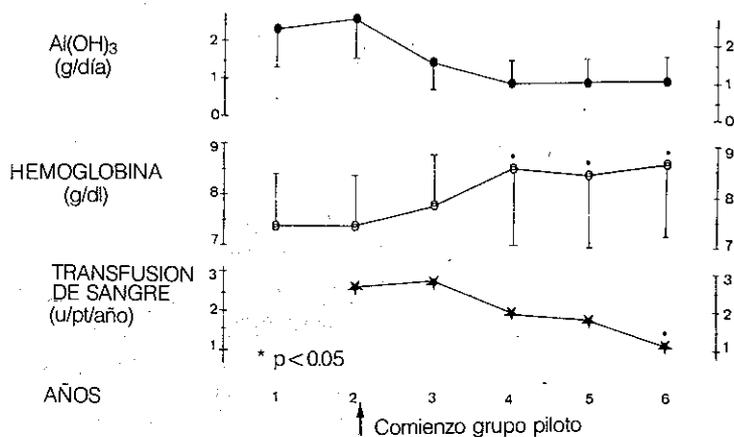


Figura 10. Valores de hemoglobina y necesidades transfusionales a lo largo de todo el estudio. (Años 1 y 2: PAUTA CLASICA, años 3 a 6: reintroducción progresiva de la NUEVA PAUTA.

VIII. Discusión

Jorge B. Cannata Andía,
Mercedes Serrano Arias,
M. Rosario Reguera Alvarez
Hospital General de Asturias

Angel L. de Francisco,
M. Luz Fernández Fernández
Centro Marqués de Valdeci-llas. Santander.

En el estudio de la patología que es capaz de inducir el aluminio, gran parte de las decisiones terapéuticas

se van a basar en una sospecha clínica de intoxicación y en una comprobación analítica de la misma, la que en definitiva va a terminar dependiendo de un número, el que ya sea expresión de un valor en suero, sangre o hueso, será éste quien casi siempre nos dará el dato final para tomar decisiones de diagnóstico y tratamiento.

Si bien ha costado mucho esfuerzo llegar a barajar cifras que hoy consideramos cercanas a las de «valores normales de aluminio», tanto con función renal normal como en insuficiencia renal, se puede decir que hoy día tenemos unos niveles «guías» de los que podremos sacar el máximo partido si estamos seguros de que ellos representan realmente lo que nosotros creemos.

Además, quizás estemos en el umbral de unas décadas en las que nos importará valorar a largo plazo el efecto nocivo de la exposición no masiva, pero si crónica al aluminio y para ello debemos estar seguros de que lo que estamos midiendo es la concentración real de aluminio y no la concentración real más una parte muy variable pero importante aportada por la contaminación.

Ya en nuestros primeros intentos por definir «concentraciones normales de aluminio», observamos que la cifra de aluminio sérico se puede duplicar por el sólo hecho de usar en la recogida y almacenamiento de las muestras diferentes tipos de tubos (56).

Estos resultados confirman nuestros hallazgos preliminares y los de otros autores (58, 59) demostrando la importancia que tiene la contaminación en la cuantificación del aluminio, fundamentalmente en la interpretación de aquellos valores no excesivamente elevados.

En la segunda fase del estudio, la disparidad encontrada en los resultados obtenidos en tubos no tratados con ácido nítrico, los que en ocasiones cuadruplican el valor real de aluminio, demuestran que los tubos de plástico, considerados en líneas generales como muy seguros y fiables, no lo son y precisan de un tratamiento previo con ácido nítrico.

Si bien el pretratamiento no supone más de 56-72 horas de espera y resulta muy simple y económico, en casos de emergencia, y si es necesario utilizar un material sin tratamiento previo, los tubos de poliestireno serían los de elección, ya que en este estudio han demostrado ser los de menor índice de contaminación.

También parece claro que como procedimiento de rutina el tratamiento con ácido nítrico al 10% durante 24 horas es suficiente para obtener un material adecuado.

a una adecuada prevención fruto de una más precisa y actualizada información.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Alfrey, A.C., Hegg, B.S., Craswell, P.: Metabolism and toxicity of aluminium in renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; 33: 1509-16.
2. Spofforth, J.: Case of aluminium poisoning. *Lancet* 1921, 1:1301.
3. Betts, C.T.: Aluminium poisoning. Toledo Research Publishing Co, 1926.
4. Campbell, I.R., Cass, J.S., Chocklack, J., Kehoe, R.A.: Aluminium in the environment. *AMA Arch. Indust. Health* 1957; 15: 359-448.
5. Berlyne, G.M., Ben Ari, J., Pest, D.L. et al.: Hyperaluminemia from aluminium resins in renal failure. *Lancet* 1970; 2: 494-96.
6. Alfrey, A.C., Legendre, G.R., Kaheny, W.D.: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *New Engl. J. Med.* 1976; 294: 186-88.
7. Parkinson, I.S., Feest, T.G., Ward, R.W., Fawcett, P., Kerr, D.N.S.: Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. An epidemiological survey. *Lancet* 1979; 1: 1406-11.
8. Drüeke, T.: Dialysis Osteomalacia and aluminium intoxication. *Nephron* 1980, 26: 207-10.
9. Milne, F.G., Sharf, B., Bell, P., Meyers, A.M.: The effect of low aluminium water and Desferrioxamine on the outcome of dialysis encephalopathy. *Clin. Nephrol.* 1983; 20: 202-07.
10. Martín de Francisco, A.L., Palacios, S., Val, M. y col.: Osteomalacia pura en hemodiálisis resistente a 1.25 (OH)₂ Colecalciferol. *NEFROLOGIA* 1983; 2: 101-08.
11. Cannata, J.B.: Osteodistrofia renal: Una entidad cada día más definida con nuevas posibilidades terapéuticas. *ARCANO* 1980; 16: 30-32.
12. Martín de Francisco, A.L.: Osteodistrofia renal. *NEFROLOGIA* 1983; 2:77-80.
13. Sideman, S., Manor, D.: The dialysis dementia syndrome and aluminium intoxication. *Nephron* 1982; 32: 1-10.
14. McKinney, T.D., Basinger, M., Dawson, E., Jones, M.M.: Serum aluminium levels in dialysis dementia. *Nephron* 1982, 32; 53-56.
15. Cournot-Witmer, G., Zingraf, J., Plachot, J.J. et al.: Aluminium localisation in bone from haemodialysis patients. Relationship to matrix mineralisation. *Kidney Int.* 1981; 20: 375-85.
16. Boyce, B., Fell, G.S., Elder, H.Y. et al.: Hypercalcaemic osteomalacia due to aluminium toxicity. *Lancet* 1982; 2: 1009-13.
17. Cannata, J.B., Briggs, J.D., Junor B.J.R., Beastall, G., Fell, G.S.: The influence of aluminium on calcium and parathyroid hormone metabolism in dialysed patients. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Associ.* 1982; 1982: 244-47.
18. Cannata, J.B., Briggs, J.D., Jay, J. et al.: Influence of aluminium on parathyroid hormone levels in haemodialysis patients. *Kidney Int.* 1982; 22: 583.
19. Hodsman, A.B., Sherrard, D.J., Alfrey, A.C., et al.: Bone aluminium and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1982; 54: 339-46.
20. Cannata, J.B., Briggs, J.D., Junor, B.J.R., Fell, G.S., Beastall, G.: Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid hormone metabolism; *Lancet* 1983; 1, 501-03.
21. Elliot, H.L., Dryburgh, F., Fell, G.S., Sabet, S., Mac Dougall, A.: Aluminium toxicity during regular haemodialysis. *Br. Med. J.* 1978; 1101-03.
22. Touam, M., Martínez, F., Bourdon, R. et al.: Aluminium induced reversible microcytic anaemia in chronic renal failure: Clinical and experimental studies. *Clin. Nephrol.* 1983; 19: 295-98.
23. O'Hare, J.A., Murnaghan, D.J.: Reversal of aluminium-induced haemodialysis anaemia by low aluminium dialysate. *New Engl. Med. J.* 1982; 306: 654-56.
24. Cannata, J.B., Ruiz, A.P., Cuesta, M.V., Herrera, J., Peral, V.: Influence of aluminium hydroxide intake on haemoglobin concentration and blood transfusion requirements in haemodialysis patients. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 1983; 20: 719-24.
25. Cannata, J.B., Rodríguez Suárez, C., Ruiz Alegría, P. et al.: Evaluating the real necessity of aluminium hydroxide intake and its likely influence on the erythropoiesis. *Clin. Nephrol.* 1986. (in press).
26. Graf, H., Stummvoll, H.K., Meisinger, V., Wolf, A., Pinggera, W.F.: Aluminium removal by haemodialysis. *Kidney Int.* 1981; 19: 587-92.
27. Arze, R.S., Parkinson, I.S., Cartledge, N.E.F., Brutton, P., Ward, M.R.: Reversal of aluminium dialysis encephalopathy after Desferrioxamine treatment. *Lancet* 1981; 2: 1116.
28. Poggitsch, H., Petek, W., Wawschinek, O., Holzer, W.: Treatment of early stages of dialysis encephalopathy by aluminium depletion. *Lancet*; 2:1344-45.
29. Ackrill, P.: Desferrioxamine in the treatment of aluminium overload. In *Aluminium a clinical problem in Nephrology.* *Clin. Nephrol.* 1986. (in press).
30. Berlin, A.: Directive for the council of the European Communities relating to the protection of dialysis patients by minimising the exposure to aluminium. In: *Aluminium a clinical problem in Nephrology.* *Clin. Nephrol.* 1984. (in press).
31. Zumkley, H., Bertram, H.P., Lison, A., Knoll, O., Losse, H.: Aluminium, zinc and copper concentrations in plasma in chronic renal insufficiency. *Clin. Nephrol.* 1979; 12:18-21.
32. Tsukamoto, Y., Iwanami, S., Marumo, F.: Study of trace elements in patients with chronic renal failure by neutron activation. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Associ.* 1979; 16: 665-67.

33. Tsukamoto, Y., Iwanami, S., Marumo, F.: Disturbance of trace elements concentration in plasma of patients with chronic renal failure. *Nephron* 1980; 26:174-79.
34. Cannata, J.B., Briggs, J.D., Junor, B.J.R., Cuesta, M.V.: Calcium and parathyroid hormone response after exposure to aluminium in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney int.* 1983; 24: 126.
35. Kirsner, J.B.: The effect of calcium carbonate, aluminium phosphate and aluminium hydroxide on mineral excretion in man. *J. Clin. Invest.* 1943; 22: 47-52.
36. Slatopolsky, E., Caglar, S., Pennell, J.P. et al.: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency in the dog. *J. Clin. Invest.* 1971; 50: 492-99.
37. Slatopolsky, E., Gradowska, L., Kashemsant, T., Kettner, R., Manley, C., Bricker, N.S.: The control of phosphate excretion in uraemia. *J. Clin. Invest.* 1966; 45: 672-77.
38. Massry, S.G.: Secondary hyperparathyroidism of renal failure. Evidence for a multifactorial pathogenesis. *Proc. 8th Int. Congress Nephrol. Athens 1981: 246-51.*
39. Hruska, K., Martin, K., Morrissey, J., Slatopolsky, E.: Clinical disorders of parathyroid hormone metabolism and action. In: *Divalent Ion homeostasis.* Editado por Brenner and Stein. 1983: 189-222.
40. Biswas, C.K., Arze, R.S., Ramos, J.M. et al.: Effect of aluminium hydroxide on serum ionised calcium, immunoreactive parathyroid hormone and aluminium in chronic renal failure. *Br. Med. J.* 1982; 284: 776-78.
41. Kaheny, W.D., Hegg, A.P., Alfrey, A.C.: Gastrointestinal absorption of aluminium from aluminium-containing antacids. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 1389-91.
42. Cannata, J.B., Briggs, J.D., Fell, G.S., Junor, B.J.R.: Comparisson of control of serum phosphate levels during continuous ambulatory peritoneal dialysis and during haemodialysis. *Perit. Dial. Bull.* 1982; 3: 97-99.
43. Cannata, J.B., Briggs, J.D., Junor, B.J.R., Fell, G.S.: Aluminium hydroxide Intake: Real risk of aluminium toxicity. *Br. Med. J.* 1983; 286: 1937-38.
44. Kaye, M.: Oral aluminium toxicity in a non-dialysed patient with renal failure. *Clin. Nephrol* 1983; 20: 208-11.
45. Andreoli, S.P., Bergstein, J.M., Sherrard, D.J.: Aluminium intoxication from aluminium containing phosphate binders in children with azotaemia not undergoing hsaemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1079-84.
46. Gilli, P., de Bastiani, P., Fagioli, F., Rosati, G., Betti, A., Farinelli, A.: Aluminium, EEG, and intellectual function in patients on regular dialysis treatment. *Proc. Eur. Dial Transplant. Assoc.* 1979; 19:663-64.
47. Gorsky, J.E., Dietz, A.A., Spencer, H., Osis, D.: Metabolic balance of aluminium studied in man. *Clin. Chem.* 1979; 25: 1739-43.
48. Walker, G.S., Aaron, J.E., Peacock, M., Robinson, P.J.A., Davison, A.M.: Dialysate aluminium concentration and renal bone disease. *Kidney Int.* 1982; 21: 411-15.
49. Cannatas, J.B., Briggs, J.D., Fell, G.S., Junor, B.J.R.: Serum aluminium in haemodialysis. *Scott Med. J.* 1982; 27: 191.
50. Recker, R.R., Blotcky, A.J., Leler, A.L., Rack, E.P.: Evidence for aluminium absorption from the gastrointestinal tract and bone deposition by aluminium carbonate ingestion with normal renal function. *J. Lab. Clin. Med.* 1977; 90: 810-15.
51. Mayor, G.H., Keisser, J.A., Paok, K.: Aluminium absorption and distribution. Effect of parathyroid hormone secretion. *Science* 1977; 197: 1187-89.
52. Mayor, G.H., Sprague, S.M., Hourani, M.R., Sánchez, T.V.: Parathyroid hormone-mediated aluminium deposition and egress in the rat. *Kidney Int.* 1980; 17:40-44.
53. Eschbach, J.: Hematological problems of dialysis patients. In: *Replacement of renal function by dialysis.* Editado por Drukker, W. Martinus Nijhoff. 1979; 557-70.
54. Valberg, L.J., Olatunhosun, D.: Alteration in cobalt absorption in patients with disorders of iron metabolism. *Gastroenterology* 1969; 56: 241-51.
55. Valberg, L.S., Sorbie, J., Hamilton, D.L.: Gastrointestinal metabolism of cadmium in experimental iron deficiency. *Am. J. Physiol.* 1976; 231: 462-67.
56. Cannata, J.B., Fernández-Glez, L., Serrano, M., Reguera, R., Sanz-Medel, A.: *NEFROLOGIA*, 1985, 5: 165-166.
57. Cannata, J.B.: Interpretación de las hiperalbuminurias: ¿Toxicidad o contaminación?. *NEFROLOGIA* 1985; 5: 99-100.
58. Gardiner, O.E., Ottaway, J.M., Fell, G.S., Hall, D.J.: Determination of aluminium in blood plasma or serum by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Anal Chim. Acta* 1981; 128: 57-66.
59. Guillard, O., Pirani, A., Mura, P., Reiss, D.: Precautions necessary when assaying aluminium in serum of chronic haemodialyzed patients. *Clin. Chem.* 1982; 28: 1714-15.
60. Cannata, J.B., Paniagua, J., Fernández Soto, I. et al.: Short and long-term effect of 1.25 vitamin D treatment on serum phosphorus control in haemodialysis patients. *Mineral Electrolyte Metabol.* 1985; 11: 6.
61. Cannata, J.B.: Toxicidad del aluminio en la insuficiencia renal crónica. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo. Enero 1986.