

# Intoxicación aluminica en la insuficiencia renal crónica

Mesa Redonda

**Moderador:** J.B. Cannata

**Ponentes:** J.L. Fernández Martín, M. Serrano, I. Olaizola Ottonello, \*A. Cases

Unidad de Investigación Hospital General de Asturias - \*Servicio de Nefrología. Hospital Clínico. Barcelona.

## I. RIESGO DE INTOXICACION POR ALUMINIO: PAPEL DE LAS FUENTES DE EXPOSICION Y NORMAS DE PREVENCION

La intoxicación aluminica ha determinado una importante morbilidad en pacientes con insuficiencia renal crónica, fundamentalmente en aquellos en tratamiento dialítico. El efecto de la acumulación de este metal en diferentes tejidos ha sido responsable de la aparición de importantes alteraciones tales como encefalopatías, enfermedad ósea y anemia. En general estas manifestaciones denotan una exposición al aluminio importante y en ocasiones son difícilmente reversibles de modo que para disminuir su incidencia es importante reconocer las situaciones de riesgo y conocer las fuentes de exposición con objeto de realizar una adecuada política de prevención.

Si bien las fuentes de exposición al aluminio son múltiples, dada la ubicuidad de este elemento las soluciones de diálisis y los ligantes o captadores del fósforo siguen siendo las fuentes mayoritarias de exposición. Para poder valorar el grado de exposición a ambos es necesario cuantificar periódicamente tanto las concentraciones de aluminio en las soluciones utilizadas en hemodiálisis como en los propios pacientes.

Gracias a los adelantos técnicos que han permitido una mayor precisión en la determinación del aluminio, a lo largo de los últimos

años ha disminuído la cifra umbral por encima de la cual debemos sospechar un exceso de aluminio, tanto en los valores correspondientes a líquidos biológicos como a fluidos de diálisis. En el momento actual, si se pretende que las soluciones de diálisis no constituyan una fuente de exposición al aluminio, cualquier tipo de solución no debería exceder, bajo ningún concepto, una concentración final de 5 ug/l de aluminio.

El aluminio sérico está ligado a proteínas, fundamentalmente la transferrina, por lo tanto al menos un 90% es «no dializable» y un 10% está en el suero unido a moléculas de menor tamaño y sería capaz de atravesar la membrana de diálisis. Si en el líquido de diálisis se supera esta cifra de aluminio «dializable», (aproximadamente 10% del aluminio total) no se darán las condiciones de gradientes de aluminio ultrafiltrable necesarios para que durante la sesión de diálisis pueda haber una transferencia de aluminio desde el paciente a la solución. Considerando que un porcentaje muy importante de nuestros pacientes en diálisis tienen cifras promedio de aluminio sérico inferiores a 60 ug/l, un grupo no despreciable de pacientes estarían en condiciones de ganar aluminio desde la solución de diálisis.

Con objeto de clarificar este concepto la figura 1 muestra un ejemplo tipo de un paciente con una concentración elevada de aluminio (100 ug/l) y las posibilidades de transferencia desde la solución

de diálisis al paciente. En este caso concreto, la solución de diálisis contiene 5 ug/l, y el paciente aproximadamente unos 10 g/l de aluminio ultrafiltrable (10% del aluminio total) en estas circunstancias podría haber una transferencia de aluminio desde el paciente a la solución. A medida que la concentración de aluminio de la solución de diálisis se incrementa en el sentido que indican las flechas, el gradiente iría variando y llegaría a invertirse justificando una ganancia de aluminio por parte del paciente. En consecuencia, es importante enfatizar que si bien gracias a la deionización y a la ósmosis inversa, se ha logrado disminuir de un modo importante la exposición masiva al aluminio, si no se mantienen los niveles antes referidos, un porcentaje elevado de pacientes seguirían expuestos al aluminio procedente de las soluciones de diálisis.

Con respecto al riesgo de absorción digestiva del aluminio, ésta justificaría una revisión crítica de las normas de control de la hiperfosforemia en el paciente con insuficiencia renal. En la actualidad existe un acuerdo en considerar que no es necesario que los pacientes en diálisis tengan niveles de fósforo sérico inferiores a 5 mg/dl. El objetivo a alcanzar sería que la cifra de fósforo oscile entre 5-5,5 mg/dl. Además, una mejor indicación dietética y una adecuada utilización de los distintos tipos de membranas de diálisis de las que hoy disponemos, podrían colaborar en el control de la

fosforemia e indirectamente en el de la aluminemia en pacientes en diálisis.

No obstante, si con estas medidas no se logra evitar la hiperfosforemia se hace necesario utilizar captadores o ligantes del fósforo en el tubo digestivo, de los cuales el hidróxido de aluminio es el más potente, no obstante, dado su potencial tóxico a través de su absorción, es conveniente reservarlo como droga de segunda elección. El carbonato de calcio es un efectivo ligante del fósforo y si bien su uso tiene importantes limitaciones es preferible considerar siempre a éste como primera droga de elección para el control de la hiperfosforemia. En los casos que haya que combinar la ingesta de carbonato de calcio e hidróxido de aluminio, es conveniente no prescribirlos de forma conjunta dado que sus interacciones químicas podrían traer como consecuencia, por un lado una pérdida del poder ligante del fósforo y por otro la disminución de la absorción gastrointestinal de calcio que aporta el carbonato de calcio.

Como ya veremos más adelante, uno de los pilares fundamentales sobre los que se va a basar el diagnóstico de intoxicación aluminica será la comprobación de una cifra de aluminio sérico elevada, y la sospecha de contaminación de los fluidos, ambos procedentes de un análisis de aluminio que nos aportará el laboratorio. Por lo tanto, resulta de fundamental importancia, conocer las limitaciones de este valor numérico y conocer las medidas que debemos tomar para lograr que dicho valor esté exento de contaminación y podamos deducir de él el diagnóstico que pretendemos. Esto justifica que revisemos los aspectos básicos del fundamento de la determinación de aluminio y del procesamiento de la muestra desde su extracción hasta su determinación con objeto de obtener el máximo partido de los adelantos técnicos de los que hoy disponemos.

**El efecto de la acumulación de este metal en diferentes tejidos ha sido responsable de la aparición de importantes alteraciones tales como encefalopatías, enfermedad ósea y anemia.**

## II. FUNDAMENTOS DE LA TECNICA DE DETERMINACION

La determinación de aluminio en fluidos biológicos (suero, orina y tejidos) así como en líquidos de diálisis fue un reto para los analíticos desde que existe la evidencia de su toxicidad en pacientes con insuficiencia renal crónica. Las técnicas habituales de los laboratorios (espectrofotometría, absorción atómica convencional, etc.) no fueron capaces de solucionar este problema, principalmente por falta de sensibilidad en la determinación.

Actualmente la técnica más aceptada por los laboratorios de todo el mundo para la determinación del aluminio es la absorción atómica con horno de grafito.

Las características más importantes con las que aventaja al resto son:

– Sensibilidad. Los límites de detección que se alcanzan con esta técnica son siempre del orden de  $\mu\text{g/l}$ . Concretamente para el aluminio este límite de detección es de aproximadamente de  $1 \mu\text{g/l}$  más que suficiente para su determinación en líquidos biológicos.

– Cantidad de muestra necesaria. Una determinación se realiza con un volumen reducido de muestra ( $50-100 \mu\text{l}$ ), característica muy importante cuando se trata

de muestras especiales (tales como líquido cefaloraquídeo).

Para la determinación de trazas por esta técnica se aprovecha la propiedad que tienen los elementos de absorber radiación cuando se encuentran en forma atómica. Cada elemento absorbe radiación a una longitud de onda diferente (aluminio:  $309,3 \text{ nm}$ ).

Por tanto, el aluminio ha de encontrarse en forma atómica, y para ello necesitamos un dispositivo instrumental que convierta la muestra en forma atómica. Los componentes básicos de un espectrómetro de absorción atómica con horno de grafito son:

– Lámpara de cátodo hueco: Es una lámpara especial que tiene el cátodo del material del elemento que queremos determinar (en nuestro caso aluminio). Cuando este cátodo se pone incandescente emite radiación característica del aluminio.

– Horno de grafito: Se trata de un cilindro hueco de grafito de unos  $2 \text{ cm}$  de largo y  $0,5 \text{ cm}$  de diámetro donde se deposita la muestra y es calentada, aplicando una diferencia de potencial en los extremos del tubo, hasta que alcanza una temperatura en la que la mayor parte de la muestra está en forma atómica. Para evitar que el tubo se queme a estas altas temperaturas se rodea de una atmósfera inerte (generalmente argón).

**Si se pretende que las soluciones de diálisis no constituyan una fuente de exposición al aluminio, cualquier tipo de solución no debería exceder, bajo ningún concepto, una concentración final de  $5 \mu\text{g/l}$  de aluminio.**

- Monocromador: es el encargado de aislar la longitud de onda que nos interesa.

- Fotomultiplicador: Nos transforma la radiación óptica en una intensidad de corriente eléctrica proporcional y que puede ser medida con facilidad.

El proceso de atomización se realiza colocando en el interior del tubo de grafito del orden de 10-20  $\mu$ l de muestra y este se somete a un ciclo de calentamiento progresivo aplicando una diferencia de potencial en los extremos del tubo.

## II.a. INCONVENIENTES DE LA TÉCNICA. NECESIDAD DE CONTROL DE CALIDAD.

Si bien la técnica en sí ha sido capaz de resolver el problema de la determinación de aluminio en fluidos biológicos a muy bajas concentraciones también es cierto que tiene una serie de desventajas con respecto a las técnicas analíticas convencionales:

- Coste: Además del precio del equipo en sí (bastante considerable) el material fungible tiene un precio elevado lo que encarece el precio de cada determinación, valgan como ejemplo los tubos de grafito (uno para cada 50-60 muestras). Argon (1 botella de 5 l para 150-160 muestras), viales para la preparación de las muestras, etc.

- Tiempo de determinación: como término medio pueden hacerse del orden de 30-40 muestras en 8 horas de trabajo. Si bien el tiempo teórico es menor, en la práctica, es una técnica que da bastantes problemas que impiden superar ese número de muestras.

- Imprecisión de resultados: Controles interlaboratorio nos muestran que una misma muestra determinada en distintos laboratorios tienen un coeficiente de variación elevado.

Como consecuencia de la imprecisión y de los problemas técnicos a que se encuentra sometida

la absorción atómica con horno de grafito es muy importante realizar un control de calidad rutinario que nos detecte los problemas que podamos estar teniendo y que pueden pasar inadvertidos. En este sentido, nuestro laboratorio está inscrito en un programa de control de calidad de la C.E.E. realizado por la Universidad de Surrey en Inglaterra.

El control de calidad consiste en que una misma muestra de suero es determinada por más de 50 laboratorios de toda Europa de tal forma que cada laboratorio puede tomar como referencia el valor promedio de los demás.

## II.b. DETERMINACION DE ALUMINIO EN SUERO, LIQUIDOS DE DIALISIS Y TEJIDOS.

La determinación en todos los casos se realiza por comparación de la absorción atómica producida por la muestra frente a unos patrones acuosos de aluminio de concentración conocida.

Cada una de las determinaciones tiene sus particularidades:

- Suero: debido a la viscosidad del suero resulta muy difícil introducirlo en el interior del tubo de grafito. Por ello hay que diluirlo (1/1) con agua ultrapura.

- Líquidos de diálisis: En éstos no hay problema de viscosidad y la introducción de la muestra en el tubo de grafito se hace de forma directa. Es importante reseñar que en este caso la determinación de concentrados de diálisis por hor-

**La técnica más aceptada por los laboratorios de todo el mundo para la determinación de aluminio es la absorción atómica con horno de grafito.**

**Una mejor indicación dietética y una adecuada utilización de los distintos tipos de membranas de diálisis de las que hoy disponemos, podrían colaborar en el control de la fosforemia e indirectamente en el de la albuminemia en pacientes en diálisis.**

no de grafito entraña grandes dificultades debido al elevado contenido salino de éstos. Actualmente es imposible hacerlo de forma directa y es preciso diluir bastante la muestra, perdiendo así sensibilidad en la determinación.

- Tejidos: Antes de hacer la determinación de aluminio es preciso poner el tejido en forma líquida. Para ello la mayoría de los autores disuelven la muestra mediante un ataque ácido ( $\text{HNO}_3$ ) en recipientes de teflón. Actualmente son muy utilizados los reactores de teflón a presión. Se trata de un vaso de teflón que se introduce dentro de un recipiente de acero cerrado herméticamente. Una vez disuelta la muestra se diluye con agua hasta un volumen conocido y la muestra líquida se determina como las anteriores.

Con sueros y líquidos de diálisis si no hay ningún problema técnico pueden determinarse del orden de 30-40 muestras por día, mientras que con los tejidos el tiempo de determinación es mucho mayor, ya que cada muestra conlleva un largo proceso de disolución, y no se puede disponer de muchos reactores de teflón debido a su precio. Con 5 reactores pueden realizarse del orden de 5-10 muestras semanales.

## II.c. PROBLEMAS QUE SE DESPRENDEN DE INADECUADA RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y/O ENVIO.

El proceso de determinación de aluminio comienza en el momento que se recoge la muestra y termina cuando tenemos un número que nos indique la concentración de aluminio. Cualquier paso intermedio que no se realiza adecuadamente hace fracasar todo el proceso de determinación. En este sentido quiero resaltar la importancia de evitar la contaminación de la muestra por parte del personal encargado de recogerla (el ATS).

Otro punto importante es el etiquetado de los tubos. Resulta importantísimo para el analista conocer la procedencia de las muestras. Un analista con experiencia en determinaciones de aluminio puede intuir cual va a ser el rango de aluminio si conoce perfectamente el tipo de muestra.

En nuestro laboratorio se han recibido muestras de concentrados de diálisis etiquetadas como líquidos de baño de diálisis. Cada vez que un error de estos se produce se procesa un concentrado de diálisis como si fuera baño de diálisis y se retrasa la dinámica de la determinación de muestras en aproximadamente media hora.

Otro error que con frecuencia hemos constatado es el recibir muestras de suero de pacientes que estaban en tratamiento con DFO y estaban etiquetadas como aluminio basal, excediendo el rango en el que el aparato estaba leyendo y obligando a preparar de nuevo la muestra, con la consecuente pérdida de tiempo y dinero.

Por ello es importante que el A.T.S. conozca cómo tratar la muestra para evitar la contaminación, cómo etiquetarla, cómo conservarla, etc., en resumen cómo garantizar que la muestra llega en óptimo estado al analista.

## III. PAPEL DEL ATS EN LA PREVENCIÓN DE LA INTOXICACIÓN ALUMINICA.

De acuerdo a lo antes mencionado resulta fácil entender el papel que juega el ATS, en la prevención de la intoxicación aluminica, ya que en sus manos asienta la responsabilidad de tomar las precauciones oportunas para que las muestras representen lo que de ellas se pretende.

Para que este aspecto tenga una clara trascendencia práctica es ne-

cesario seguir cuidadosamente las normas detalladas en las tablas I a III. En caso de no disponer de material de poliestireno cristalino estéril, y poder usar cualquier otro tipo de plástico, procederíamos a su tratamiento, sumergiéndolo en ácido nítrico al 10% durante 24 horas, pasadas las cuales lo aclararíamos tres veces con agua desionizada y lo secaríamos en estufa a 60° C.

Las peculiaridades y consejos referentes a la recogida de los distintos tipos de muestras se especifican en la tabla II. Por último, los

- No material de vidrio.
- Utilizar siempre el material plástico adecuado.
- No reutilizar el material.
- No manipular innecesariamente las muestras.
- Ser muy cuidadoso en la extracción y recogida de las mismas.
- Mantenerlas debidamente tapadas.

Tabla I. Normas para evitar la contaminación.

### 1. AGUAS Y LIQUIDOS DE DIALISIS:

- Tubos de poliestireno con tapón, «estériles», (4 ml).
- Dejar correr el agua varios minutos.
- Enjuagar el tubo varias veces antes de tomar la muestra definitiva.
- La cantidad de muestra recogida no sobrepasará la mitad del tubo.

### 2. SUEROS

- Tubos de poliestireno con tapón, «estériles» (4 ml).
- Extracción de 2,5 ml de sangre (en niños no menos de 1 ml).
- Para la separación del suero dejar retraer el coágulo unas 2 horas a temperatura ambiente.
- Separar el suero por decantación o con pipeta de plástico «estéril». Si esto no se consigue, centrifugar durante unos 12 minutos, entre 25-28 °C a no más de 2.000 RPM.

### 3. ORINAS

- Recoger en recipiente debidamente tratado y separar en tubos de poliestireno «estériles».

### 4. TEJIDOS

- La muestra recogida será del tamaño aproximado de una avellana.
- En recipiente de plástico debidamente tratado
- En seco, es decir sin ninguna solución conservadora.

Tabla II. Recogida de muestras.

aspectos esenciales referentes a conservación y envío de las muestras se detallan en la tabla III.

#### IV. DIAGNOSTICO DE INTOXICACION ALUMINICA.

La intoxicación aluminica es una complicación relativamente frecuente de los pacientes en hemodiálisis. Sus manifestaciones clínicas son la encefalopatía dialítica, la «osteodistrofia aluminica» cuya forma clínica más común es la osteomalacia aluminica, la disfunción paratiroidea, la anemia y probablemente cierta afectación cardíaca. Centraremos el diagnóstico de Intoxicación Aluminica en el diagnóstico de la osteomalacia aluminica por ser ésta actualmente la forma clínica más invalidante de los pacientes en diálisis y la más conocida.

El diagnóstico de la Intoxicación Aluminica se basa en tres pilares diagnósticos: un primer nivel clínico que sólo permite sospecharla; un segundo nivel orientador que comprende alteraciones bioquímicas, radiológicas y centellográficas; y un tercer nivel de confirmación, ya sea a través de un método indirecto y no invasivo como es el test de desferrioxami-

na, o bien por medio de una técnica directa como la biopsia ósea, con o sin determinación de aluminio en el hueso (figura 2).

#### IV.a. CRITERIOS CLINICOS

Dentro de ellos deben considerarse dos aspectos:

1) Antecedentes de exposición al aluminio: Está presente en todos los pacientes ya sea oral o parenteral. Clásicamente se dice que la exposición al aluminio debe tenerse presente en todo paciente que lleve más de seis meses en hemodiálisis. Sin embargo, la exposición oral es cada vez más importante ya que actualmente los pacientes con insuficiencia renal se controlan ambulatoriamente desde etapas tempranas de la misma lo que condiciona la administración prolongada de hidróxido de aluminio para controlar la hiperfosforemia. Este hecho es particularmente importante en los pacientes con insuficiencia renal de larga evolución, los cuales a su ingreso en hemodiálisis ya pueden tener un grado de exposición importante (tabla IV).

2) Síntomas clínicos: Son tardíos y su presencia indica una etapa más avanzada de la enfermedad. Los más frecuentes son los

síntomas óseos (dolor, fracturas patológicas sobre todo costales y pelvianas, miopatía proximal) y neurológicos (alteraciones del carácter, disartria, mioclonias, convulsiones, demencia, coma), aunque más del 50% de los pacientes son asintomáticos. Algunas de estas alteraciones son muy sutiles y difíciles de diagnosticar en las primeras etapas. La ATS juega un rol importante en la detección precoz de dichas alteraciones por ser la persona que pasa más tiempo en contacto con el paciente en una Unidad de Diálisis.

#### IV.b. ESTUDIOS NO INVASIVOS.

Ninguno de ellos es específico, pero junto con los demás ayudan al diagnóstico (tabla IV).

1) Radiología: Puede mostrar una disminución de la mineralización ósea o la presencia de fracturas antiguas o recientes con mala formación de callo óseo.

2) Densitometría ósea y tomografía computada: Muestran una disminución de la masa ósea.

3) Scan óseo con tecnecio: Muestra un recambio óseo bajo, y un patrón de captación bastante característico en la osteomalacia aluminica.

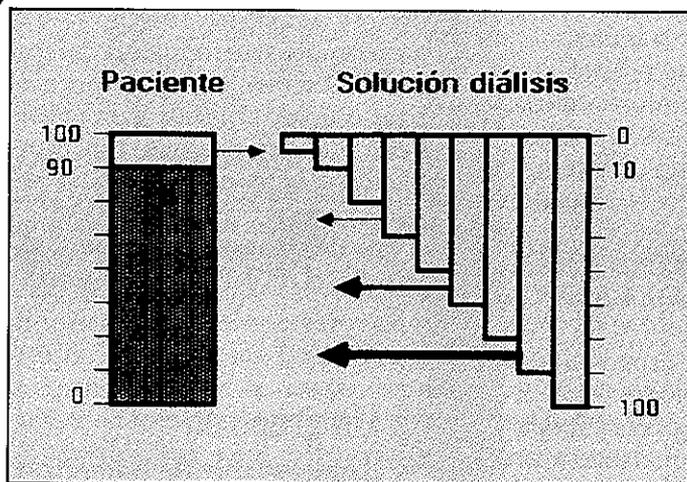


Figura 1: Ejemplo teórico de transferencia de Al del paciente a la solución de diálisis y viceversa al aumentar la concentración de aluminio en esta última.

■ Al ultrafiltrable  
□ Al ligado a transferrina

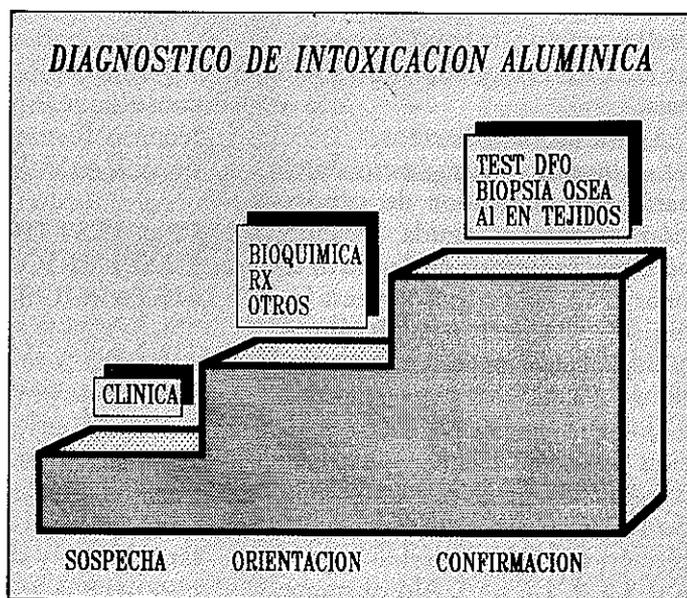


Figura 2: Pasos diagnósticos en la intoxicación aluminica (explicación en el texto).

## A. CONSERVACION DE MUESTRAS

### 1. Sueros y orinas:

Si la determinación de la muestra va a ser inmediata o a corto plazo (48 horas a 1 semana) EN NEVERA a 4° C. Si por el contrario sobrepasa este tiempo, procederemos a su CONGELACION (-20° C).

### 2. Tejidos:

Congelados (-20° C).

### 3. Aguas:

A temperatura ambiente, o en nevera.

## B. ENVIO DE MUESTRAS:

- Debidamente etiquetadas (nombre y dos apellidos, fecha de extracción de la muestra, centro que la envía y tipo de muestra).
- Debidamente tapadas.
- En posición vertical.
- Refrigeradas (si es posible). Evitar temperaturas elevadas.
- Acompañadas de datos clínicos.

Tabla III. Conservación y envío de muestras.

4) Marcadores bioquímicos indirectos:

- Calcio y PTH: En pacientes con osteomalacia aluminica se pueden encontrar calcemias normales, o hipercalcemias espontáneas (sin aporte de calcio por vía oral) o ante dosis bajas de vitamina D. La PTH suele ser normal o baja.

5) Marcadores directos:

- Aluminio sérico: es un buen parámetro indicador de exposición crónica o aguda reciente, pero mal indicador de depósito tisular. Para hacer una correcta interpretación de los resultados es indispensable conocer los valores de normalidad para el laboratorio que realiza la determinación ya que pueden ser sumamente variables. En nuestro laboratorio los valores normales en la población con función renal normal son  $3,5 \pm 1,6$  ug/l. No obstante, los criterios de normalidad en la población en diálisis son diferentes, y deberían considerarse como

valores «normales» o aceptables los aluminio séricos inferiores a 40 ug/l, moderadamente elevados entre 40 y 80 ug/l y francamente elevados por encima de 80 ug/l.

6) Técnicas que permiten confirmar el diagnóstico:

- Test de desferrioxamina.
- Biopsia ósea con histología convencional, histomorfometría, técnicas histoquímicas y/o determinación de aluminio en hueso.

## IV.c. TEST DE DEFERRIOXAMINA (DFO). METABOLISMO DE LA DFO.

La DFO es una droga natural sintetizada por un hongo, el Actinomyces, cuya propiedad fundamental es la de ser quelante, o sea que tiene la propiedad de unirse fuertemente a metales en particular al hierro y al aluminio. Este hecho tiene especial importancia ya que siempre que se prescribe DFO para el tratamiento de una intoxicación aluminica no sólo se

elimina aluminio sino también hierro, con las consiguientes consecuencias negativas que pueden aparecer en el curso del tratamiento si no se toman las medidas adecuadas para prevenirlo.

La DFO es inactiva por vía oral por lo que dadas las particularidades de la diálisis se debe administrar siempre por perfusión intravenosa.

Cuando se infunde DFO ésta se une al hierro y al aluminio formando ferrioxamina y aluminioxamina respectivamente, y quedando cierta cantidad de DFO libre tanto mayor cuanto mayor sea la dosis administrada. Esta última es la responsable de los efectos tóxicos de la droga, por lo tanto deberán ajustarse las dosis a los efectos de disminuir al máximo posible la fracción libre.

Tanto la DFO libre como sus metabolitos se eliminan por vía hepática y renal, por lo que en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática deben disminuirse las dosis ya que de lo contrario los altos niveles sanguíneos de la droga pueden determinar efectos tóxicos graves.

*Test de DFO:* En la actualidad representa la técnica no invasiva de mayor utilidad para valorar los depósitos tisulares de aluminio.

En un número previo de Biseden (IV Trimestre-1988 pp 11-12) detallamos la metodología del test de DFO si bien es importante matizar que los criterios para considerar un test positivo van cambiando y la tendencia es la de seguir criterios más restrictivos.

Las diferencias de aluminio sérico PostDFO-PreDFO superior-

**Un grupo no despreciable de pacientes estarían en condiciones de ganar aluminio desde la solución de diálisis.**

**Síntomas clínicos:** Los más frecuentes son los síntomas óseos y neurológicos. La A.T.S. juega un rol importante en la detección precoz de dichas alteraciones por ser la persona que pasa más tiempo en contacto con el paciente en una Unidad de Diálisis.

res a 150 ug/l se consideran diagnósticos de acúmulo patológico de aluminio. No obstante es importante reseñar que en paciente con sobrecarga férrica excepcionalmente se obtendrán estos valores y habrá que considerar como «peligrosos» a incrementos inferiores.

#### BIOPSIA OSEA

Esta es la única técnica que permite confirmar el diagnóstico con total certeza. Es una maniobra invasiva, pero realizada por personas experimentadas carece prácticamente de riesgos.

Para que la biopsia ósea aporte todos los datos necesarios para el diagnóstico es indispensable que la muestra sea un cilindro de tamaño adecuado (8 mm), para lo cual debe realizarse con trócar de Bordier. La biopsia se realiza en la cresta ilíaca, ya sea transilíaca o perpendicular a la cresta, con anestesia local y precedida de una premedicación con Atropina y Dolantina, con lo que se logra disminuir al máximo el dolor.

Las complicaciones de la biopsia son extremadamente raras y todas son complicaciones menores: dolor fácilmente controlable con analgésicos comunes si se si-

#### I. SOSPECHA DE TOXICIDAD ALUMINICA

- Pacientes en hemodiálisis durante más de 6 meses.
- Insuficiencia renal crónica de larga evolución previa a la entrada en diálisis (ingesta prolongada de  $Al(OH)_3$  por vía oral).
- Nutrición parenteral total prolongada (especialmente con aclaramientos de creatinina bajos).

#### II. HALLAZGOS CLINICOS (indicadores tardíos)

- Más del 50% de los pacientes asintomáticos.
- Síntomas musculoesqueléticos (dolor óseo, fracturas, miopatía proximal).
- Síntomas neurológicos (trastornos del comportamiento).
- Empeoramiento de la anemia y mala respuesta al tratamiento con hierro.

#### III. ESTUDIOS NO INVASIVOS

##### III.a. Radiología, densitometría, tomografía axial computada, scan óseo:

- Radiología: desmineralización, fracturas con ausencia de callo óseo, líneas de Looser-Milkman.
- Densitometría: baja masa ósea.
- Tomografía axial computada: baja masa ósea.
- Scan óseo: bajo «turn-over» óseo.

##### III.b. Hallazgos bioquímicos:

###### III.b.1. Marcadores indirectos:

- Anemia microcítica hipocrómica.
- PTH inadecuadamente baja.
- Hipercalcemia espontánea o inducida.

###### III.b.2. Marcadores directos:

- Aluminio sérico basal mayor de 80 ug/l, sospechoso entre 40 y 80 ug/l.
- Test de desferrioxamina.

#### BIOPSIA OSEA

- Acumulación de aluminio en el frente de mineralización.
- Disminución de la tasa de formación ósea.

Tabla IV. Resumen de criterios y estudios útiles en el diagnóstico de intoxicación aluminica.

güen las medidas ya señaladas, hematoma de la herida, e infección de la herida fácilmente evitable si se siguen las medidas de asepsia habituales.

En resumen: El diagnóstico de Intoxicación Aluminica no se hace por un solo valor aislado de aluminio sérico sino por el conjunto de datos que aportan la clínica, la radiología, el scan óseo, los parámetros bioquímicos, y

fundamentalmente a través del test de desferrioxamina y la biopsia ósea con o sin determinación de aluminio en el hueso (tabla IV).

#### V. EFECTOS INDESEABLES DEL TRATAMIENTO CON DESFERIOXAMINA.

A pesar de que la desferrioxamina fue introducida en terapéutica en la década de los sesenta, tra-

**El diagnóstico de Intoxicación Aluminica no se hace por un solo valor aislado de aluminio sérico sino por el conjunto de datos que aportan la clínica, la radiología, el scan óseo, los parámetros bioquímicos, y fundamentalmente a través del test de desferrioxamina y la biopsia ósea con o sin determinación de aluminio en el hueso**

dicionalmente se ha considerado que este fármaco carecía de efectos secundarios importantes. Sin embargo, en los últimos años se han descrito diversos efectos secundarios, algunos de ellos potencialmente graves, en pacientes tratados con desferrioxamina y que están resumidos en la tabla V.

Los primeros efectos secundarios descritos fueron de tipo alérgico (rash, urticaria, shock anafiláctico), aunque son raros. El efecto secundario más frecuente es la hipotensión cuando la desferrioxamina se administra por vía e.v. Ello es debido a una vasodilatación, probablemente por liberación de histamina, aunque este extremo es discutido. A fin de prevenir o minimizar este efecto se aconseja administrar la desferrioxamina lentamente, a una velocidad de infusión no superior a 15 mg/kg/hora. Bloomfield y cols. describieron la aparición de cataratas en dos pacientes talasémicos tratados con desferrioxamina,

atribuyendo la aparición de las mismas al tratamiento quelante. En experiencias posteriores y la nuestra propia en pacientes hemodializados no se ha observado una mayor incidencia de cataratas en pacientes tratados con este fármaco.

El tratamiento con desferrioxamina en pacientes hemodializados tratados por una sobrecarga aluminica puede desencadenar una encefalopatía aluminica o agravar los síntomas de la misma. Ello es atribuido a la movilización de los depósitos de aluminio con el consiguiente incremento de los niveles plasmáticos del mismo. Por ello se aconseja que, al iniciar el tratamiento con desferrioxamina, se monitoricen los niveles séricos de este metal y ajustar la dosis del fármaco para que éstos no excedan de 400 ug/l.

La toxicidad visual puede ser clínica o subclínica. La forma clínica se caracteriza por una disminución de la agudeza visual y una alteración de la visión de los colores. Acompañada en ocasiones de una ceguera nocturna. La explora-

ción oftalmológica confirma la disminución de la agudeza visual y demuestra la existencia de una tritanopia (alteración del eje azul-amarillo) en el test de Farnsworth de 28 tonalidades, característico de una retinopatía adquirida. En el fondo del ojo puede observarse ocasionalmente la presencia de depósitos pigmentarios permaculares. En nuestra experiencia y la de la literatura esta toxicidad es más frecuente cuando se utilizan dosis altas de desferrioxamina (40 mg/kg), apareciendo de forma precoz, incluso después de la primera dosis. Respecto a la evolución existen opiniones discordantes; así mientras algunos autores observan una recuperación total, en nuestra experiencia la recuperación tras la retirada del fármaco sólo es parcial.

La toxicidad auditiva también puede ser clínica o subclínica. Este se caracteriza por una sordera aguda bilateral acompañada de acúfenos en ocasiones. La audiometría revela una sordera de percepción que afecta primordialmente a frecuencias medias-altas. En un paciente con toxicidad au-

- ALERGICOS: rash, urticaria, shock
- HEMODINAMICOS: Hipotensión (por vía e.v.)
- CATARATAS: (?)
- NEUROSENSORIALES:
  - Inducción/Agravamiento de encefalopatía aluminica
  - Toxicidad visual
  - Toxicidad auditiva
- INFECCIOSOS:
  - Yersiniosis
  - Mucormicosis
- METABOLICOS:
  - Hiperparatiroidismo secundario
  - Hipocalcemia en pacientes paratiroidectomizados
  - Ferropenia

Tabla V. Efectos indeseables del tratamiento con desferrioxamina.

El proceso de determinación de aluminio comienza en el momento que se recoge la muestra y termina cuando tenemos un número que nos indique la concentración de aluminio. Cualquier paso intermedio que no se realiza adecuadamente hace fracasar todo el proceso de determinación. En este sentido quiero resaltar la importancia de evitar la contaminación de la muestra por parte del personal encargado de recogerla (el ATS). Por ello es importante que el ATS conozca cómo tratar la muestra para evitar la contaminación, cómo etiquetarla, cómo conservarla, etcétera.

ditiva el estudio de potenciales evocados demostró que se trataba de una toxicidad coclear. La toxicidad auditiva aparece con la normalización de los niveles de ferritina o aluminio. Su evolución es buena normalizándose la audición tras la retirada del fármaco.

Recientemente se ha descrito que la desferrioxamina predispone a la aparición de yersiniosis en pacientes hemodializados con hemosiderosis. Se cree que la desfe-

rioxamina actuaría como un sideróforo, favoreciendo el crecimiento de estas bacterias. También se ha descrito la aparición de mucormicosis en pacientes hemodializados tratados con desferrioxamina tanto con intoxicación por hierro o aluminio cuya evolución es frecuentemente mortal.

Desde el punto de vista metabólico se ha descrito la aparición de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con osteomalacia aluminica. Ello se atribuye al efecto inhibidor de aluminio sobre la secreción de PTH, por lo que la depleción de este metal puede inducir la aparición de un hiperparatiroidismo latente. También se han descrito hipocalcemia severas en pacientes paratiroidectomizados con osteomalacia aluminica. Ello es debido a que el deplecionarse los depósitos óseos de aluminio se produce una aposición de calcio sérico en el hueso desmineralizado, lo que se ha denominado «síndrome del hueso hambriento». Esta posición de calcio en el hueso conduce a una hipocalcemia que no es contrarrestada por un aumento de paratormona. Asimismo durante el tratamiento con desferrioxamina puede aparecer una ferropenia por depleción de hierro en pacientes con intoxicación aluminica y depósitos de hierro normales o bajos. Por ello se aconseja la monitorización periódica de los niveles de ferritina y la administración de suplementos de hierro por vía oral cuando los niveles de ferritina son inferiores a 80 ng/ml.

En conclusión, el tratamiento con desferrioxamina puede inducir una serie de efectos secundarios que deben ser conocidos por el personal sanitario a fin de detectarlos lo más precozmente posible y tomar las medidas oportunas. Asimismo la indicación, dosis y duración del tratamiento deben ser cuidadosamente evaluadas en cada paciente dados los riesgos inherentes de este tratamiento que-  
lante.

## Referencias recomendadas.

- 1.- Cases A., Sabater A., López Pedret J., Revert L. Toxicidad auditiva aguda por desferrioxamina en un paciente hemodializado. *Nefrología* 1988, VIII, 1:84.
- 2.- Cases A., Kelly J., Sabater J., Campistol J.M., Torras A., Montoliu J., López J., Revert L. Acute visual and auditory neurotoxicity in patients with end stage renal disease receiving desferrioxamine. *Clinical Nephrol* 1988, 29:176-178.
- 3.- Cannata J.B., Reguera M.R., Fernández Soto I., Cuesta M.V., Noval Vallina A., Sanz Medel A. Consideraciones metodológicas sobre recogida y almacenamiento de muestras para la determinación de aluminio. *Nefrología* 1986, VI, 3:35.
- 4.- Unidad de Investigación. Hospital General de Asturias. Normas para la realización del test de DFO en pacientes en hemodiálisis con objeto de uniformar criterios y poder interpretar los resultados obtenidos. *BISEDEN* 1988, (IV trimestre) pp 11-12.
- 5.- Mazzuchi N., Cannata J.B. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica. *Nefrología* 1989, IX, 1:15.
- 6.- Olaizola I., Fernández Menéndez M.J., Fernández Martín J.L., Vizoso F., Roza M., Cannata J.B. Efecto de la insuficiencia renal crónica de la intoxicación aluminica y de la edad sobre la absorción gastrointestinal del hidróxido de aluminio. *Nefrología* 1989, 9:65-71.
- 7.- Cannata J.B. Intoxicación aluminica: análisis de una década clave en el conocimiento de los efectos biológicos de este elemento. *Revista Clínica Española* 1989, 184:571-575.
- 8.- Cannata J.B., Díaz López J.B. *Diagnosis of aluminium toxicity*. En *Aluminium and renal failure*, editado por De Bore M., Coburn J. Kluwer academic publishers. England. U.K., 1989.