

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
PROGRAMA DE POSGRADO**



**EVALUACION DE LAS CONCENTRACIONES DE ALUMINIO EN  
PACIENTES CON TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CRONICO CON  
HEMODIALISIS EN DOS UNIDADES RENALES EN BOGOTA, 2008**

**OMAYDA CARDENAS BUSTAMANTE**  
Bacterióloga, Especialista en Salud Ambiental

**TRABAJO DE GRADO**  
Presentado como requisito parcial  
para optar al título de

**MAESTRIA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

Bogotá, D.C.,  
30 de Julio de 2009

## **NOTA DE ADVERTENCIA**

Artículo 23 de la resolución N° 13 de Julio de 1996

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Sólo velará por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por que las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

**EVALUACION DE LAS CONCENTRACIONES DE ALUMINIO EN  
PACIENTES CON TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CRONICO CON  
HEMODIALISIS EN DOS UNIDADES RENALES EN BOGOTA, 2008**

**OMAYDA CARDENAS BUSTAMANTE**  
Bacterióloga, Especialista en Salud Ambiental

**APROBADO**

---

Rubén Darío Torrenegra  
Químico  
Director

---

Gerardo Nava Tovar  
Químico, ESA.  
Codirector,

---

Mauricio Sanabria Arenas  
Médico. Nefrólogo  
Asesor

---

Omar Darío Segura Durán  
Médico Epidemiólogo Clínico  
Asesor

---

Martha Guerra  
Bacterióloga, MSc  
Jurado

---

Myriam Saboyá  
Bacterióloga, MSc  
Jurado

---

Luís Gonzalo Sequeda  
Químico, MSc  
Jurado

Bogotá, D.C.,  
30 de Julio de 2009

**EVALUACION DE LAS CONCENTRACIONES DE ALUMINIO EN  
PACIENTES CON TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CRONICO CON  
HEMODIALISIS EN DOS UNIDADES RENALES EN BOGOTA, 2008**

**OMAYDA CARDENAS BUSTAMANTE**

---

Dr. Manuel Franco, PhD.  
Director Programa Posgrados  
Facultad de Ciencias

---

Dra. Ingrid Schuler, PhD.  
Decana Académica  
Facultad de Ciencias

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Instituto Nacional de Salud y a Renal Therapy Services – RTS Limitada, por la financiación del proyecto.

A los pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis y funcionarios del Instituto Nacional de Salud por su participación en el estudio.

Al personal técnico de las unidades renales participantes.

Al Dr. Jaime Eduardo Ortiz Varón (q.e.p.d), por la coordinación y orientación técnica en la propuesta de la investigación.

Al Dr. Rubén Darío Torrenegra, por la dirección de la investigación

Al Dr. Mauricio Sanabria Arenas, por la asesoría técnica en la parte clínica y el apoyo en la logística en la consecución de los pacientes.

Al Dr. Omar Segura, por la asesoría técnica durante el desarrollo de la investigación.

Al Dr. Gerardo Nava Tovar, por el apoyo durante la parte experimental de la investigación.

A los doctores William Puentes, Darío Pardo y Carlos Cristancho, por el apoyo técnico y logístico brindado durante el proceso del montaje y validación de la metodología.

## **DEDICATORIA**

A mi esposo Andrés por todo su amor y apoyo durante todo este proceso, él me animó y me ayudó a superar todos los obstáculos que se me presentaron y por haber sabido renunciar a su tiempo para dedicarlo a nuestra familia y a que yo pudiera concluir satisfactoriamente este trabajo.

A mis hijos David Santiago y Lina María por ser un estímulo para mi vida.

A mi madre y mis hermanos por todo su apoyo moral y a mi padre (q.e.p.d) porque su ejemplo de trabajo abnegado ha supuesto para mí un modelo a seguir.

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
<b>RESUMEN</b>	1
<b>1. DESCRIPTORES DEL ESTUDIO</b>	3
1.1. Planteamiento del problema de investigación y justificación	3
1.2. Introducción	5
1.3. Propiedades físicas y químicas del aluminio	7
1.4. Método analítico	8
1.5. Fuentes de exposición en el hombre y en el ambiente	13
1.6. Cinética y metabolismo del aluminio	19
1.7. Toxicidad del aluminio – Efectos en el hombre	21
1.8. Diagnóstico de sobrecarga de aluminio	25
1.9. Prevención de exposición aluminio	26
1.10. Revisión bibliográfica	30
<b>2. OBJETIVOS</b>	35
2.1. Objetivo General	35
2.2. Objetivos específicos	35
<b>3. MATERIAL Y METODOS</b>	36
3.1. Tipo de estudio	36
3.2. Población muestra	36
3.3. Criterios de inclusión	37
3.4. Criterios de exclusión	37
3.5. Estudio piloto	38
3.6. Aspectos éticos	38
3.7. Recolección de la información y de las muestras	39
3.7.1. Formulario de encuesta en pacientes en hemodiálisis e individuos aparentemente sanos	39
3.7.2. Formulario de encuesta unidad renal	40
3.7.3. Toma de muestras de sangre	40
3.7.4. Determinación de aluminio en suero	42
3.7.5. Exámenes paraclínicos	43
3.7.6. Toma de muestras de agua	43
3.7.7. Determinación de concentraciones de aluminio en agua de diálisis y agua de redes de distribución	44
3.8. Sesgos	45
3.9. Análisis estadístico	46

4.	<b>RESULTADOS</b>	48
4.1.	Pacientes con hemodiálisis	48
4.1.1.	Características sociodemográficas	48
4.1.2.	Información relacionada con el proceso de hemodiálisis	50
4.1.3.	Información relacionada con aspectos clínicos	53
4.1.4.	Hábitos alimentarios y estilos de vida	56
4.1.5.	Análisis de laboratorio	60
4.1.5.1.	Concentraciones de aluminio en suero	60
4.1.5.2.	Exámenes paraclínicos	60
4.1.6.	Diferencia de medias de las concentraciones de aluminio en suero Pre-HD de los pacientes y todas las variables	62
4.1.7.	Análisis estratificado	65
4.2.	Individuos aparentemente sanos	67
4.2.1.	Características sociodemográficas	67
4.2.2.	Información relacionada con aspectos clínicos	69
4.2.3.	Hábitos alimentarios y estilos de vida	70
4.2.4.	Análisis de laboratorio	72
4.2.4.1.	Concentraciones de aluminio en suero	72
4.2.4.2.	Exámenes paraclínicos	73
4.2.5.	Diferencia de medias de las concentraciones de aluminio en suero de los individuos aparentemente sanos y todas las variables	74
4.2.6.	Análisis estratificado	76
4.3.	Concentraciones de aluminio en agua	76
4.3.1.	Unidad renal 1	78
4.3.1.1.	Agua de la red de distribución-acueducto	78
4.3.1.2.	Agua post-ósmosis inversa - agua para diálisis	78
4.3.2.	Unidad renal 2	78
4.3.2.1.	Agua de la red de distribución –acueducto	78
4.3.2.2.	Agua post-ósmosis inversa -agua para diálisis	79
5	<b>DISCUSION</b>	80
6	<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	97
7	<b>CONCLUSIONES</b>	98
8	<b>RECOMENDACIONES</b>	100
9	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	103
	<b>ANEXOS</b>	



## LISTA TABLAS

		Pág.
<b>Tabla 1</b>	Variables sociodemográficas de los pacientes en hemodiálisis, Bogotá, 2008	34
<b>Tabla 2</b>	Variables relacionadas con el proceso de hemodiálisis, Bogotá, 2008	35
<b>Tabla 3</b>	Medicamentos tomados por los pacientes durante el tratamiento con hemodiálisis, Bogotá, 2008	36
<b>Tabla 4</b>	Antecedentes clínicos de los pacientes en hemodiálisis o miembros de su familia, Bogotá, 2008	37
<b>Tabla 5</b>	Hábitos alimentarios de los pacientes en hemodiálisis, Bogotá, 2008	38
<b>Tabla 6</b>	Estilos de vida de los pacientes en hemodiálisis, Bogotá, 2008	40
<b>Tabla 7</b>	Diferencia de medias significativas con relación a las concentraciones de aluminio en suero pre-HD de pacientes en hemodiálisis, Bogotá, 2008	42
<b>Tabla 8</b>	Diferencia de medias no significativas con relación a las concentraciones de aluminio en suero pre-HD de pacientes en hemodiálisis, Bogotá, 2008	43
<b>Tabla 9</b>	Características sociodemográficas de los individuos aparentemente sanos, Bogotá, 2008	46
<b>Tabla 10</b>	Hábitos alimentarios de los individuos aparentemente sanos, Bogotá, 2008	48
<b>Tabla 11</b>	Diferencia de medias no significativas con relación a las concentraciones de aluminio en suero de individuos aparentemente sanos, Bogotá, 2008	50
<b>Tabla 12</b>	Variables relacionadas con la red de distribución de agua, en las unidades renales participantes, Bogotá, 2008	52

## LISTA DE ANEXOS

- Anexo 1** Montaje y validación de los métodos analíticos para la determinación de aluminio en suero y en agua de diálisis y de redes de distribución por la técnica de espectrofotometría de absorción atómica – horno de grafito
- Anexo 2** Aluminio en suero
- Anexo 3** Aluminio en agua
- Anexo 4** Carta de control – Determinación de aluminio en suero de pacientes en hemodiálisis
- Anexo 5** Carta de control – Determinación de aluminio en agua

## ABREVIATURAS

<b>°C</b>	Grados centígrados
<b>µg</b>	Microgramos
<b>µg/L</b>	Microgramos por litro
<b>AAMI</b>	Association for the Advancement of Medical Instrumentation Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica
<b>ANSI</b>	American National Standards Institute Instituto Nacional de Estándares Americanos
<b>AS</b>	Autosampler - Automuestreador
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control & Prevention Centro de Control y Prevención de Enfermedades
<b>CTQ</b>	Le Centre de Toxicologie du Québec Centro Toxicológico de Québec
<b>CV</b>	Coeficiente de variación
<b>DE</b>	Desviación Estándar
<b>DFO</b>	Desferrioxamina
<b>EAA</b>	Espectrofotometría de Absorción Atómica
<b>EPA</b>	Environmental Protection Agency Agencia de Protección Ambiental
<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization Organización para la Alimentación y la Agricultura
<b>HG</b>	Horno de Grafito
<b>INS</b>	Instituto Nacional de Salud
<b>IRC</b>	Insuficiencia Renal Crónica
<b>Kg</b>	Kilogramos

<b>Kg/dL</b>	Kilogramos por decilitro
<b>LD</b>	Límite de detección
<b>mg</b>	Miligramos
<b>mg/dL</b>	Miligramos por decilitro
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>pg/mL</b>	Picogramos por mililitro
<b>Post-HD</b>	Post-hemodiálisis
<b>Pre-HD</b>	Pre-hemodiálisis
<b>ppb</b>	Partes por billón
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>PTH</b>	Hormona paratiroidea
<b>rpm</b>	Revoluciones por minuto
<b>RTS</b>	Renal Therapy Services
<b>SRNL</b>	Subdirección Red Nacional de Laboratorios
<b><math>\lambda</math></b>	Lambda - Longitud de Onda

## EVALUACION DE LAS CONCENTRACIONES DE ALUMINIO EN PACIENTES CON TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CRONICO CON HEMODIALISIS EN DOS UNIDADES RENALES EN BOGOTA, 2008

### Resumen

**Introducción.** La exposición crónica a aluminio y la toxicidad relacionada con su absorción por medio de los fluidos de diálisis continúa siendo un problema para muchos pacientes con falla renal crónica, particularmente en países en desarrollo. **Objetivo.** Determinar las concentraciones de aluminio en suero de pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis en dos unidades renales en Bogotá. **Material y Métodos.** Estudio descriptivo en 63 pacientes en hemodiálisis (38 hombres y 25 mujeres) y 20 individuos aparentemente sanos (10 hombres y 10 mujeres). Las concentraciones de aluminio se transformaron a variable nominal dicotómica, se tomaron como valores normales de aluminio los menores o iguales a 14  $\mu\text{g/L}$  y como valores anormales los mayores a 14  $\mu\text{g/L}$ . **Resultados.** El promedio de las concentraciones de aluminio en suero en la muestra estudiada fue de 26,5  $\mu\text{g/L}$  (11,2 a 49,2  $\mu\text{g/L}$ , DE=8,03), y en los individuos aparentemente sanos, la concentración promedio fue de 8,05  $\mu\text{g/L}$  (menor al Límite de Detección a 17,2  $\mu\text{g/L}$ , DE=4,31). Las concentraciones de aluminio en el agua de diálisis fueron menores a 2  $\mu\text{g/L}$  y en agua de las redes de distribución por debajo de 200  $\mu\text{g/L}$ . **Conclusiones.** Las concentraciones de aluminio en suero de los pacientes en hemodiálisis pueden ser debidas a la insuficiencia renal como causa fisiológica y al consumo de hidróxido de aluminio, por lo cual tiende a acumularse en los huesos y salir al torrente sanguíneo en bajas concentraciones.

**Palabras clave:** Aluminio, hemodiálisis, diálisis, insuficiencia renal crónica

## EVALUATION OF ALUMINUM CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL REPLACEMENT THERAPY WITH HEMODIALYSIS IN TWO RENAL UNITS IN BOGOTA, 2008.

### Abstract

**Introduction.** Chronic exposure to aluminum and the toxicity related to its absorption by dialysis fluids is still a major problem for many patients with renal/kidney failure especially in developing countries. **Objective.** To determine the concentrations of aluminum in serum of patients with chronic renal replacement therapy with hemodialysis in two renal units in Bogotá. **Material and Methods.** Descriptive study in 63 hemodialyzed patients (38 men and 25 women) and 20 healthy subjects (10 men and 10 women). Aluminum concentrations were converted to a dichotomous nominal variable. Normal aluminum values were those  $\geq 14 \mu\text{g/L}$ , and above this were the abnormal values. **Results.** The average aluminum concentrations in the study sample was  $26,5 \mu\text{g/L}$  (ranging from  $11,2$  to  $49,2 \mu\text{g/L}$ , and standard deviation= $8,03$ ), and in the healthy individuals was  $8,05 \mu\text{g/L}$  (Undetectable to  $17,2 \mu\text{g/L}$  and standard deviation= $4,31$ ). The concentrations of aluminum in dialysis water were less than  $2 \mu\text{g/L}$  in water distribution networks under  $200 \mu\text{g/L}$ . **Conclusions.** The presence of aluminum in the sera of patients on hemodialysis may be due to renal failure as a physiological cause, and to the uptake of aluminum hydroxide which accumulates in bone and releases slowly into the bloodstream.

**Key words:** Aluminium, hemodialysis, dialysis, chronic renal failure.

# **EVALUACION DE LAS CONCENTRACIONES DE ALUMINIO EN PACIENTES CON TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CRONICO CON HEMODIALISIS EN DOS UNIDADES RENALES EN BOGOTA, 2008**

## **1. DESCRIPTORES DEL ESTUDIO**

### **1.1. Planteamiento del problema de investigación y justificación**

Aunque la incidencia de toxicidad por aluminio en pacientes con tratamiento de diálisis ha disminuido en el mundo durante las dos últimas décadas, la exposición crónica a bajas concentraciones de aluminio y la toxicidad relacionada con su absorción por medio de los fluidos de diálisis contaminados con este metal, continúa siendo un problema a nivel mundial para muchos pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), considerando que son los de mayor riesgo de intoxicación debido a su necesidad de utilizar terapias con diálisis y medicamentos que contienen aluminio, con relación a la población general (10, 30). Los pacientes con IRC presentan deterioro progresivo e irreversible de la función renal, los cuales al ser sometidos a hemodiálisis entran en contacto con 300 a 400 litros de agua semanales obtenidos de la red de agua potable, siendo esta, junto con los medicamentos (quelantes de fósforo) que contienen aluminio en su composición, las dos principales fuentes de exposición al metal más importantes en esta población (9,20,28). Considerando que el agua de hemodiálisis es más del 96% del líquido de diálisis que se pone en contacto con el paciente a través del dializador, el aluminio contenido en el agua puede transferirse al paciente y acumularse en grandes cantidades, sumado a esto, el hecho de que la insuficiencia renal le impide eliminar los contaminantes acumulados, pudiendo ocasionar intoxicación (9,72,82).

La IRC es una patología que está aumentando en todos los países, considerándose un problema de salud pública mundial, con incidencia y prevalencia crecientes, y un gran número de pacientes usuarios de la diálisis renal que se encuentran potencialmente expuestos a aluminio (15,54,61). En la última década, ha aumentado la importancia en salud pública concerniente a considerar el exceso de exposición a aluminio en pacientes con insuficiencia renal bajo tratamiento con hemodiálisis y los efectos sobre la salud a nivel de hueso (osteomalacia), sistema hematopoyético (anemia microcítica) y cerebro (enfermedades neurodegenerativas humanas), entre otras (30).

Dado que un paciente sometido a hemodiálisis entra en contacto con agua en una cantidad 100 veces superior a un individuo aparentemente sano y además, por otra parte, ha perdido la principal vía de excreción del aluminio que es el riñón, es evidente que la calidad del agua utilizada para preparar el líquido de diálisis debe ser estrictamente controlada, ya que solamente un 10% del aluminio sérico es ultrafiltrable. El metal que pueda existir en el líquido de diálisis debe estar en concentraciones muy bajas para lograr un gradiente entre él y la porción de aluminio sérico ultrafiltrable que favorezca la eliminación del metal desde el paciente, pero además, para evitar que el gradiente permita el pasaje de tóxico hacia el paciente, por lo cual se hace necesario el control de las concentraciones de aluminio sérico de los pacientes en forma periódica, que permitan diferenciar valores de otras formas de exposición al aluminio como la oral (82).

En Colombia no hay reporte de investigaciones en el tema, este fue el primer estudio donde se hizo una valoración sobre el estado actual de una muestra, determinando las concentraciones de aluminio en suero de pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis, las concentraciones del



metal en aguas de fluidos de diálisis y de las redes de distribución en dos unidades renales en Bogotá.

El área de estudio de esta investigación tiene interés especial para nuestro país, considerando que existen varias unidades renales con un número relevante de pacientes en hemodiálisis con riesgo de exposición a este metal (15,55), además falta información, limitaciones en la monitorización de las concentraciones de aluminio en suero de pacientes en hemodiálisis, en la vigilancia de las concentraciones del metal en muestras de agua de las redes de distribución y en el agua de diálisis y el posible incremento en la susceptibilidad en estos pacientes a los efectos nocivos del aluminio. Igualmente, estos pacientes tienden a estar expuestos a múltiples tipos de factores de riesgo siguiendo patrones de exposición muy variados, por lo cual contar con marcadores biológicos de exposición, tales como mediciones de concentraciones de aluminio en suero, son de importancia ya que el tratamiento de intoxicación por aluminio está basado principalmente en la prevención de la exposición a este metal (13).

## **1.2. Introducción**

Por décadas se pensó que el aluminio era uno de los metales menos tóxicos; sin embargo, recientemente, ha habido creciente interés en los posibles efectos de la ubicua exposición en la vida moderna al aluminio, especialmente en grupos específicos de pacientes, como son los sometidos a terapia renal crónica con hemodiálisis, y su posible relación con enfermedades incapacitantes como el Alzheimer (5).

A partir de los años 70's, el uso de quelantes de fosfatos (compuestos de aluminio) incrementó la ingesta oral de este metal, ya que fueron suministrados rutinariamente a pacientes con uremia para el control de

concentraciones de fósforo sérico y así prevenir calcificación metastásica e hiperparatiroidismo secundario. A finales de los 70's y comienzo de los 80's, pacientes con enfermedad renal bajo tratamiento con diálisis, presentaron sobrecarga de aluminio ya que eran expuestos a agua con contenido del metal, proveniente de las fuentes naturales y de floclantes adicionados como tratamiento al agua para consumo, la cual es empleada para preparar el fluido de diálisis, convirtiéndose en la fuente más importante de exposición a aluminio en paciente dializados, igualmente, se puso de manifiesto que la concentración alta de aluminio en el agua de diálisis, estaba relacionada con la presencia de este metal en los tejidos cerebrales y óseos de dichos pacientes (28,85).

La forma epidémica de intoxicación alumínica por exposición crónica ha determinado importante morbi-mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal, particularmente en Suramérica y en algunos países en desarrollo (9,34,81). En estos pacientes se observan concentraciones elevadas de aluminio en sangre y tejidos principalmente debido a la ingestión de antiácidos con contenido de aluminio, así como -de forma importante en los últimos años- la presencia de concentraciones de aluminio en el agua para hemodiálisis (19). Estudios clínicos y experimentales han demostrado los efectos de la acumulación de este metal en diferentes órganos o sistemas; entre estos fracturas óseas, especialmente en costillas y pelvis, en algunos casos se asoció con encefalopatía por diálisis, que se iniciaba por dificultad en la articulación de la palabra, con demencia progresiva y muerte en pocos meses, miopatía proximal invalidante, hipofunción paratiroidea, anemia microcítica y miocardiopatía (9,13,19,41,60).

La tecnología en el control del agua de diálisis ha mejorado de forma notable en las últimas décadas, no obstante, la difusión no selectiva de toxinas y de sustancias a través de las membranas de diálisis representan todavía riesgo

constante de contaminación para pacientes que se someten diariamente a hemodiálisis. Este proceso, genera una situación de alerta, y habitualmente, los problemas se deben a mal funcionamiento de máquinas y/o errores humanos, principalmente en aquellos lugares donde el tratamiento o control de agua es inapropiado. Un número considerable de sustancias y elementos han sido descritos como tóxicos, siendo el aluminio uno de los más reconocidos (41).

Hoy en día, la mayoría de unidades de diálisis han controlado las fuentes de contaminación con aluminio gracias a que se ha reducido la ingesta de hidróxido de aluminio y al amplio uso de adecuados sistemas de tratamiento de agua para minimizar el contenido de aluminio en el líquido de diálisis con el propósito de disminuir el potencial tóxico en los pacientes con IRC, como consecuencia de la acumulación de este metal en diferentes órganos o sistemas produciendo efectos a nivel óseo, hematopoyético y nervioso (13,60,85); sin embargo, el riesgo de intoxicación con aluminio no ha desaparecido, y existen aún, muchos pacientes quienes tienen una crónica exposición al metal (28).

El monitoreo del contenido de aluminio en el agua es de gran importancia, por lo que el desarrollo de un método capaz de valorar aluminio en muy baja concentración es un punto clave. El aluminio se encuentra en la lista de tóxicos de la Agencia de Protección Ambiental (EPA), la cual ha establecido criterios para la protección de la vida acuática, y la calidad del agua y del aire (5).

### **1.3. Propiedades físicas y químicas del aluminio**

El aluminio es un metal blanco plateado, blando y maleable, pertenece al grupo IIIA de la tabla periódica; y en compuestos es usualmente encontrado

como  $\text{Al}^{3+}$ . Conforman cerca del 8,8% de la corteza terrestre y es uno de los metales más reactivos, por lo cual, no se halla como metal libre. La exposición al agua, oxígeno u otros oxidantes conduce a la formación de una capa superficial de óxido de aluminio que confiere al metal alta resistencia a la corrosión. El óxido de aluminio es soluble en ácidos minerales y álcalis fuertes, pero insoluble en agua, mientras que el cloruro, el nitrato y el sulfato de aluminio son solubles en agua (86,93).

Es un metal ubicuo en el medio ambiente, donde se encuentra en forma de silicatos, óxidos e hidróxidos, combinado con el sodio y el flúor y formando complejos con materia orgánica, sólo tiene un estado de oxidación (3+) en la naturaleza. La solubilidad del aluminio en equilibrio con la fase sólida  $\text{Al}(\text{OH})_3$  depende del pH y de agentes complejantes como fluoruros, silicatos, fosfatos y materia orgánica. La química del aluminio inorgánico en los suelos y los cursos de agua ácidos depende de la solubilidad de los minerales y de los procesos de intercambio y de mezclas de aguas (93).

La acidificación del suelo libera aluminio disolviéndolo, y el metal llega así a las corrientes de agua. La movilización del aluminio por precipitación ácida permite que haya más aluminio disponible para captación por plantas (93).

#### **1.4. Método analítico**

Como se describió anteriormente, el aluminio en pacientes dializados es un factor de riesgo importante capaz de ocasionar diferentes lesiones en el sistema óseo, nervioso central y sangre principalmente. Por este motivo, las autoridades en salud, los organismos internacionales y las farmacopeas más importantes, establecen concentraciones máximas admitidas de diversos elementos trazas entre estos el aluminio tanto en los líquidos concentrados

de hemodiálisis como en el agua que debe emplearse para diluir dichos concentrados.

Se han desarrollado diversos métodos analíticos para determinar la presencia de aluminio en muestras biológicas y ambientales. Uno de los métodos más utilizados es la espectrofotometría de absorción atómica horno de grafito. La contaminación de las muestras por el aluminio del aire, de los recipientes o de los reactivos durante el muestreo y preparación constituye la principal fuente de error analítico (93).

Es por esto, que han surgido gran cantidad de técnicas analíticas encaminadas a identificar y valorar este metal en disolución. La espectroscopía atómica está basada en la absorción, emisión o fluorescencia de átomos en estado elemental, procesos que servirán para la determinación cuali o cuantitativa de los elementos presentes en la muestra. Al proceso mediante el cual los componentes de la misma se transforman en vapor atómico se conoce como atomización, esta etapa es fundamental pues de ella depende en gran medida la precisión y exactitud de esta técnica de análisis.

La espectrofotometría de absorción atómica se ha aplicado con éxito a más de 70 elementos diferentes pudiéndose apreciar desde partes por millón (ppm) hasta partes por billón (ppb), con la ventaja adicional de encontrarse entre los procedimientos analíticos más selectivos y rápidos (19,69). Aún cuando el aluminio puede determinarse también por técnicas de emisión atómica, en el presente estudio se realizó con espectrofotometría de absorción atómica-horno de grafito, técnica analítica empleada en el trabajo experimental.

La técnica de espectrofotometría de absorción atómica (EAA) empieza a tener aplicación práctica a partir de 1.955 gracias a los trabajos desarrollados entre 1.952 y 1.954 por Alan Walsh en el Instituto de Física de Melbourne (Australia) y Alkemade en Holanda. Las ventajas que ofrece esta metodología para la determinación de metales son el elevado número de metales a analizar, la posibilidad de determinación de ppb ( $\mu\text{g/L}$ ) del elemento, coeficientes de variación bajos, relativa rapidez y sencillez de manejo (14,19).

El fundamento físico-químico del proceso de absorción atómica consiste en que cuando los átomos de un elemento en su estado fundamental  $E_0$  son excitados por una radiación suficientemente monocromática y de energía  $E=h\nu$ , éstos absorben radiación pasando a un estado excitado  $E_1$ . Posteriormente, los átomos volverán a su estado fundamental emitiendo esta energía que absorbieron inicialmente, de forma que  $\Delta E = E_1 - E_0 = h\nu$ , esta ecuación es la de Planck y significa que la energía no se absorbe ni se emite de manera continua sino en forma de “cuantos” de luz de energía  $E=h\nu$ .

La absorción y emisión es característica de cada elemento y constituye su espectro de excitación y emisión. Estudiando los espectros de los diferentes elementos de la tabla periódica se observa que éstos presentan máximos a diferentes longitudes de onda características de cada uno, el aluminio puede absorber a 237,3; 256,8; 257,4; 309,3 y 396,2 nm (38,75,84).

Como se deduce de lo aquí expuesto el proceso de absorción-emisión es un proceso reversible, de forma que cuando a los átomos se les suministran cantidades elevadas de energía éstos se encontrarán en estado excitado de manera que al volver a su estado fundamental emitirán a una longitud de onda característica, constituyendo la base de la espectrofotometría de emisión.

Se han empleado básicamente como fuentes de radiación: lámparas de cátodo hueco; actualmente, son las fuentes de absorción atómica más comunes. Se caracterizan porque el cátodo está fabricado del elemento a analizar con lo que se obtienen líneas de emisión muy estrechas y de las ( $\lambda$ ), que van a ser absorbidas por el elemento. Constan de un cilindro de cristal que en su interior lleva un ánodo y un cátodo con un gas como neón o argón a baja presión (1 a 5 torr).

El ánodo está fabricado de tungsteno o níquel. El cátodo es hueco y cilíndrico lo que facilita que la radiación se concentre en una determinada zona del tubo, y además, facilita que los átomos que vuelven a su estado elemental tras ser excitados se depositen de nuevo en él. Cuando se produce entre ambos electrodos una diferencia de potencial en torno a 300 V y una intensidad de corriente en mA determinada, se ioniza el gas del interior generándose una corriente de iones positivos que golpearán la superficie del cátodo produciendo una nube atómica. Esto hace que parte de los átomos se exciten para posteriormente volver a su estado elemental emitiendo una radiación de ( $\lambda$ ) característica de cada elemento (19,84).

La espectrofotometría de absorción atómica precisa de una atomización de la muestra, lo que permite que tras una excitación provocada por una lámpara adecuada, leer la absorción producida por los átomos a la longitud de onda preseleccionada. Por tanto, esta técnica cuenta con sistemas capaces de pasar la muestra al estado atómico. En todo este proceso es fundamental conseguir la mejor atomización de la muestra en orden a aumentar la sensibilidad del análisis. La atomización por horno de grafito o electrotérmica, es capaz de aportar elevadas temperaturas (3000°C) con volúmenes muy bajos de muestra (5 a 100  $\mu$ L), aumentando la sensibilidad a ppb por lo que se podría llegar a cuantificar cantidades absolutas de picogramos ( $10^{-12}$ g) (19,84).

La corrección de fondo por lámpara de deuterio, fue el primer sistema que se empleó con eficacia, y aún hoy en día, tiene gran aplicación en espectrofotometría de absorción atómica-horno de grafito. Esta técnica descansa en tres premisas; el efecto de dispersión de la luz (*scattering*) es constante en toda la anchura de banda usada habitualmente; la absorción molecular debida a los componentes de la matriz es constante también a lo largo de todo el ancho de banda, la línea de absorción atómica es mucho más estrecha.

Según esto, la radiación proveniente de la lámpara de cátodo hueco es absorbida por los componentes de la matriz y por los átomos del analito y dispersada por las partículas sólidas mediante *scattering*. Todo ello se traducirá en menor señal en el detector ( $A_t$  o absorción total). Alternativamente, la radiación proveniente de la lámpara de deuterio será absorbida por todos los componentes de la muestra, sin embargo, la anchura de rendija se ajustará con un ancho suficiente para que la absorción por parte del analito sea despreciable ( $A_f$  o absorción de fondo). Por tanto la diferencia de absorciones dará lugar a la absorción correspondiente al problema ( $A_a$  o absorción del analito) (19).

Uno de los principales inconvenientes que presenta la técnica de A.A. es la falta de señal suficiente (poca absorción) del elemento a analizar. Esta deficiencia de la señal puede ser debida al elemento en sí, o a la composición de la matriz o a ambas. La adición de modificadores químicos, la modificación del programa de temperaturas y el empleo en algunos casos de plataformas pirolíticas son variaciones que pueden aumentar la exactitud cuando se presentan estos inconvenientes.

El empleo de modificadores químicos se orienta a solucionar dichos problemas mediante lo siguiente: modificar, aumentando o disminuyendo la



temperatura de atomización del elemento con el fin de evitar la absorción de fondo o la correspondiente a otros elementos, y por tanto, incrementar la exactitud de la medida y aumentar la temperatura de calcinación reduciendo la volatilidad del analito, con el fin de facilitar la eliminación del material de la matriz antes de la atomización. Un modificador que cada vez se está empleando más en varios elementos es el paladio, por ello suelen usarse sales de Pd como el Pd(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en solución nítrica (19).

La espectrofotometría de absorción atómica horno de grafito, cumple con las condiciones requeridas para la determinación de aluminio en matrices biológicas, aguas de diálisis y agua potable, por tener los menores límites de detección entre todas las técnicas analíticas referenciadas en la literatura para dichas determinaciones. La química analítica -en su aplicación a la determinación de aluminio a nivel de trazas- puede ser un instrumento para el control de este elemento nocivo y ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis (5).

### **1.5. Fuentes de exposición en el hombre y en el ambiente**

El aluminio es un metal ubicuo en el medio ambiente, la abundancia natural y uso generalizado del aluminio cuenta para la presencia de este metal en el aire, los alimentos y el agua haciendo difícil evitar su exposición, se libera por procesos naturales, procesos de erosión del suelo, erupciones volcánicas y por acciones antropogénicas, está muy concentrado en el polvo de suelos dedicados a actividades como la minería y la agricultura y en las partículas generadas de la combustión del carbón (93).

Puede encontrarse en disolución en las aguas naturales especialmente en forma de catión hexahidratado [Al(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>3+</sup> y por su carácter anfótero es posible también disolverlo en medio básico formando aluminatos [Al(OH)<sub>4</sub>].

La fuente más importante de obtención del metal son los minerales criolita y bauxita que contienen un 55% de óxido de aluminio. Sus aplicaciones y las de sus compuestos son múltiples, en la fabricación de materiales estructurales para los sectores de la construcción, en la construcción de barcos, aviones y automóviles, en la industria de pinturas y pigmentos en pirotecnia, producción de vidrio, cerámica, caucho, conservantes de la madera, fabricación de papel, en actividades abrasivas, en la industria cosmética, principalmente en la fabricación de desodorantes y antitranspirantes, en la elaboración de cremas dentales, envolturas de aluminio y cigarrillos con filtro (46,65,85,86,93).

Las sales solubles de aluminio (sulfato de aluminio), son ampliamente usadas en el tratamiento y purificación de agua, como coagulantes para reducir materia orgánica, color, turbiedad y niveles de microorganismos, como también, son empleadas en el procesamiento de alimentos (sulfato de aluminio y silicatos) y medicamentos incluyendo antiácidos (hidróxido de aluminio) (72,85).

El aluminio en el agua se presenta como ión asociado a sales y en forma coloidal unido a materia orgánica. Dependiendo del pH la forma iónica puede variar entre un catión trivalente a un anión complejo. El agua utilizada en la hemodiálisis debe tener buena calidad química para prevenir complicaciones clínicas intradialíticas, fundamentalmente, en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. Los principales sistemas de tratamiento de aguas para hemodiálisis consisten en ósmosis inversa la cual elimina las formas catiónicas del aluminio coloidal, desionizadores y ablandadores o decalcificadores los cuales eliminarían las formas catiónicas; se necesita además pre-tratamiento para eliminar partículas, cloro y los materiales orgánicos iónicos, contaminantes que pueden dañar el sistema de tratamiento (39).

La exposición de la población general al aluminio en el medio ambiente se produce principalmente por la ingestión de agua y alimentos, por la presencia natural del metal o como sustancias conservantes y colorantes en los alimentos, por el contenido del elemento en el agua para cocinar y beber, preparar y almacenar los alimentos en envases o utensilios de aluminio pueden aumentar su contenido especialmente si se trata de alimentos ácidos, salados o alcalinos (72,92,93).

El consumo de productos farmacéuticos, antiácidos, analgésicos o medicamentos con contenido de aluminio, puede suponer un aumento en la incorporación de metal en 2 ó 3 órdenes de magnitud de la ingesta por alimentación, así mismo, pueden incrementar los depósitos de aluminio en hueso y las concentraciones de aluminio en suero (9,86).

El consumo de té puede ser una vía de exposición al aluminio, ya que las hojas tienen altos contenidos del metal, la infusión presenta entre 10 y 100 veces más contenido del elemento que las hojas de la planta (9,86), sin embargo, existen controversias, porque los estudios que incluyen el té como fuente de exposición no han encontrado asociación, argumentándose que el aluminio contenido en las infusiones de té podrían ser formas del aluminio en disolución que no son biodisponibles (86) y a que en general tampoco se tiene en cuenta las variaciones interindividuales de ingesta y metabolismo de absorción del metal vía gastrointestinal, igualmente, es importante contemplar todas las posibles variables confusoras como la edad, el nivel de educación, las diferentes fuentes de exposición y las características genéticas o antecedentes familiares de los individuos. La variabilidad individual fisiológica o metabólica pueden influir en la absorción, metabolismo y eliminación de los tóxicos en el organismo por orina (86).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que el aluminio contenido en el agua de consumo humano la cual es tratada en su proceso de purificación con sulfato de aluminio, puede contribuir a aumentar la ingesta en 4,0 mg aluminio/día. La exposición diaria de un adulto de 60 Kg podría oscilar entre 2,5 y 13 mg aluminio/día, por exposición aérea, por la ingesta de alimentos y de agua, lo cual representa un 90 a 95% de la ingesta total (40,85,86,92,93). El aluminio natural como las sales de aluminio usadas en el tratamiento de aguas son las fuentes más comunes en agua potable. La presencia de aluminio en concentraciones mayores de 0,1-0,2 mg/L (100-200 ppb) frecuentemente conllevan al consumidor a enfermedades, como resultado del depósito de hidróxido de aluminio en los sistemas de distribución, por lo cual, es importante optimizar los procesos de tratamiento con el fin de minimizar el aluminio residual que ingresa a las redes de abastecimiento (40,92).

En el estudio de Suay y Ballester (2002), consideró que, aun siendo la alimentación fuente de ingesta importante del metal, es en el agua donde presenta una forma más biodisponible para ser absorbida por el intestino, y que la mayor parte del aluminio ingerido procedente de otras fuentes no se absorbe. La exposición por inhalación no es la vía más importante a la que está expuesta la población general ya que el aluminio del aire se asocia a partículas grandes en suspensión que no penetran fácilmente el árbol bronquial, igualmente, la absorción dérmica del metal es mínima (86).

El agua es un vehículo de transporte de numerosos productos que se pueden transferir al paciente y acumularse en grandes cantidades en su organismo, a esto se suma el hecho de que la insuficiencia renal le impide eliminar los contaminantes acumulados, que en cantidades elevadas pueden inducir intoxicaciones (61,72). Tiene especial interés destacar la presencia en el agua de elementos en cantidades trazas habitualmente procedentes de

la contaminación antropogénica y que son potencialmente tóxicos especialmente si se somete al paciente a tratamientos prolongados, y por tanto, a elevada exposición. Entre tales elementos se incluyen el cadmio, mercurio, arsénico, cromo, plomo, plata, níquel, boro, talio, estaño, manganeso, estroncio, vanadio y aluminio (19).

La determinación de la importancia del riesgo potencial del agua empleada para preparar el líquido de hemodiálisis en producir intoxicación al paciente, puede suponerse teniendo en cuenta que la dosis estándar de hemodiálisis debe ser dada en 3 sesiones a la semana, de 3,5 a 4 horas por sesión (55). Esto significa que la sangre del paciente entra en contacto con 120 a 190 litros de líquido de hemodiálisis durante una sesión estándar de 4 horas, lo que supone casi 100 veces la ingestión diaria media de agua por individuo (72). De esta manera, un contaminante presente en este líquido a una concentración de 10 µg/L, daría lugar a un total de 1200 a 1800 µg (ó 1,2-1,8 mg) del tóxico en contacto con la sangre por cada sesión. Suponiendo un total de 12 horas semanales de diálisis y 52 semanas al año, se tendría que la sangre estaría anualmente en contacto con 187,2 a 280,8 mg del producto susceptible de incorporarse al organismo (tejido óseo, cerebro, etc.), pudiendo eventualmente causar toxicidad con el consiguiente aumento del riesgo de muerte o deterioro del paciente (19).

Considerando que es difícil evitar la exposición a aluminio, ya que es ubicuo en la naturaleza, que puede entrar al organismo a través de los alimentos (preservantes y utensilios de cocina), medicamentos (antiácidos) y agua potable, y en los pacientes con falla renal, estar expuestos a fluidos de diálisis y a medicamentos que contienen aluminio, como medidas preventivas, en Estados Unidos y Europa el agua usada para diálisis es tratada para mantener concentraciones de aluminio por debajo de 2 µg/L, los cuales han permitido casi erradicar las intoxicaciones por este metal

asociadas al líquido de diálisis (9,28). Desafortunadamente, en muchos países alrededor del mundo el tratamiento inadecuado del agua de diálisis sigue siendo una fuente significativa de intoxicación por aluminio. Aunque existen alternativas disponibles, de quelantes de fosfatos libres de aluminio, un alto porcentaje de pacientes en Europa, Centro y Sur América, aún continúan recibiendo quelantes de fosfatos con contenido de aluminio, incrementando así el problema de salud pública generado por este tóxico (9).

El control analítico de la calidad del agua y líquido de diálisis de los contaminantes químicos, en este caso el aluminio, se debe realizar semestralmente (72), considerando que el agua es una de las principales fuentes de exposición a aluminio, así mismo como norma básica cualquier tratamiento de agua para hemodiálisis debe estar diseñado para satisfacer como mínimo las especificaciones de las concentraciones químicas y bacteriológicas recomendadas. Es por esto, que se debe garantizar al paciente en terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis todos los medios necesarios para llevar a cabo este estándar de calidad (72). La Farmacopea Europea estableció un valor límite para el aluminio en agua de bebida de 200 µg/L (86) y como normas de calidad del agua para hemodiálisis concentraciones de aluminio de 0,01 mg/L (10 µg/L) (86). La Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica (AAMI), recomienda concentraciones máximas permitidas de aluminio en agua para diálisis de 0,01 mg/L (10 µg/L) (3,4,72,92).

La normativa establecida en Colombia, según la Resolución 2115 de 2007, por medio de la cual se señalan características, instrumentos básicos y frecuencias del sistema de control y vigilancia para la calidad del agua para consumo humano (63) y el Decreto 1575 de 2007 por el cual se establece el Sistema para la protección y control de la calidad del agua para consumo humano en Colombia (64), el valor máximo aceptable establecido para la

concentración de aluminio ( $Al^{3+}$ ), que garantiza que el agua para consumo humano no representa riesgos conocidos a la salud de los consumidores es de 0,2 mg/L (200  $\mu$ g/L) (63), igual al valor guía establecido por la OMS (92). Así mismo, para realizar la hemodiálisis es necesario usar agua que cumpla los requisitos descritos por la AAMI y por el Instituto Nacional de Estándares Americanos (55).

### **1.6. Cinética y metabolismo del aluminio**

El aluminio y sus compuestos parecen ser mal absorbidos por los seres humanos, aunque el mecanismo de la absorción gastrointestinal todavía no ha sido adecuadamente estudiado. Las concentraciones de aluminio en sangre se han empleado como medida fácilmente obtenible de la captación de aluminio. Se ha detectado variabilidad significativa entre los individuos, esta se debe a las propiedades químicas del elemento y las diversas especies químicas formadas en función del pH, fuerza iónica, presencia de elementos competitivos (silicio) y la presencia de agentes complejantes (citrato) en el tracto digestivo (93).

Normalmente el ser humano no absorbe grandes cantidades del aluminio ingerido, pero si la concentración es muy alta, atraviesa la pared intestinal pasando al torrente sanguíneo. El aluminio absorbido rápidamente deja el torrente sanguíneo y se deposita principalmente en hueso, donde es protegido de la excreción por orina (9,26,91,92), igualmente se acumula en menos porcentaje en músculo, hígado, riñones y se han encontrado bajas concentraciones en cerebro en casos de sobrecarga de aluminio, ocasionando efectos acumulativos como enfermedades neurológicas y se considera asociado a la enfermedad de Alzheimer, la cual produce un proceso degenerativo de la corteza cerebral que conduce a la demencia (2,9,16,37,46,85).

El aluminio existe únicamente en el estado de oxidación trivalente ( $\text{Al}^{3+}$ ) en sistemas biológicos. Su química predice que  $\text{Al}^{3+}$  se une fuertemente al oxígeno y grupos fosfato. En sangre el  $\text{Al}^{3+}$  sérico se encuentra en dos formas: como aluminio libre unido al citrato (10-15%), iónico o ultrafiltrable, que pasa libremente por la membrana de diálisis obedeciendo a mecanismos convectivos o por difusión, y aluminio ligado a proteínas como la transferrina (85-90%) y por tanto fijo, y no ultrafiltrable ni dializable, como consecuencia, los pacientes sometidos a hemodiálisis presentan concentraciones moderadamente altas de aluminio sérico (13,28,29,41,44,81,85,93).

En pacientes con IRC, la transferencia o eliminación del aluminio durante la diálisis es limitada ya que el metal se encuentra unido a proteínas plasmáticas de alto peso molecular que no son dializables, en estos casos se administran a los pacientes medicamentos quelantes (desferrioxamina o deferiprona) antes de la diálisis que son capaces de extraer aluminio de los depósitos tisulares así como de liberar el metal de su principal transportador plasmático (transferrina) y formar un complejo (1:1) aluminio-desferrioxamina de bajo peso molecular, con lo que se elevan las concentraciones séricas de aluminio ultrafiltrable (dializable) (44), mejorando así, la mineralización ósea en pacientes con osteodistrofia renal inducida por aluminio. El porcentaje de aluminio ultrafiltrable después de la administración de la desferrioxamina ha sido reportado ser  $>60\%$  (13,29,30,43,52,60). El uso de desferrioxamina en pacientes en diálisis no esta exenta de efectos secundarios, en algunos, se ha descrito toxicidad ocular, alteraciones en la percepción de los colores y pérdida de audición (30). El aluminio al igual que el hierro comparten características bioquímicas, son transportados por las mismas proteínas séricas y son quelados por el mismo medicamento (30).

La orina es la vía más importante de excreción del aluminio. Tras la administración oral de una dosis única de aluminio, pasados 13 días el 83%



es eliminado en la orina y el 1,8% en las heces. En exposición crónica (10 años) la vida media de la concentración urinaria es de 6 meses y hasta 8 años (93).

### **1.7. Toxicidad del aluminio - Efectos en el hombre**

La intoxicación por aluminio ha interesado a los científicos desde comienzos del siglo XIX, sin embargo, esta toxicidad ha sido reportada esporádicamente sólo desde 1921, después de exposición industrial aguda o crónica. El aluminio es un metal no esencial, pero de gran uso en muchos campos de la actividad humana. No se consideró iatrogénico ni tóxico, sino hasta que se asoció con las enfermedades inherentes a la diálisis renal. Las más severas complicaciones ocurren en estos pacientes con insuficiencia renal, cuyos riñones no funcionan y deben realizarles diálisis, por consiguiente están expuestos a contaminación por aluminio en los fluidos de diálisis (2,5,30,47). No se han descrito efectos patógenos agudos en la población general como consecuencia de la exposición a aluminio (93).

La exposición iatrogénica a líquidos de diálisis o productos farmacéuticos con aluminio (hidróxido de aluminio) en los pacientes con IRC, pueden producir desórdenes en salud como diálisis encefalopática, osteomalacia resistente a la vitamina D, disminución o ausencia de formación del hueso, en las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH) y anemia microcítica, ya que afecta el metabolismo del hierro. Estos síndromes clínicos pueden prevenirse reduciendo la exposición al aluminio por esta fuente (9,19,55,93).

Durante la evolución de insuficiencia renal crónica, se producen una serie de alteraciones en órganos y sistemas que van de cuadros prácticamente imperceptibles, hasta la sintomatología y alteraciones clínicas. Las alteraciones óseas entre una de las principales asociada a presencia de

aluminio en hueso, ha sido el mayor problema en pacientes con IRC, ya que la regulación bioquímica en el metabolismo del calcio y del fósforo se ve alterada por las concentraciones de hormona paratiroidea (45), el aluminio activa los receptores sensibles al calcio en el rango micromolar e inhibe la proliferación celular y la expresión del gen de la PTH por mecanismos postranscripcionales; así como la disminución en la activación de la producción de vitamina D<sub>3</sub> (1,25 dihidroxiciferol) por el riñón, lo que va a traer como consecuencia que las glándulas paratiroideas intenten corregir estos defectos ya que producen la parathormona (PTH), que es la hormona encargada de mantener las concentraciones de calcio y fósforo normales (53).

El aluminio puede contribuir a enfermedad del hueso por mecanismos directos e indirectos. Directamente, actúa en la mineralización del hueso por la formación de cristales en los lugares donde normalmente se fija el calcio, interfiriendo con los depósitos de calcio, inhibiendo así los osteoblastos y por ende la formación del hueso. Los efectos indirectos del aluminio son también de importancia clínica, inhibe la proliferación celular y la expresión del gen de la hormona paratiroidea, afectando la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH), alterando la relación entre la PTH y el calcio y entre el calcio sérico y el fósforo. Las alteraciones producidas sobre el hueso desencadenan la enfermedad ósea de la insuficiencia renal crónica conocida como osteodistrofia renal y que se presenta en dos formas histológicas; osteomalacia y hueso adinámico. Los signos y síntomas pueden manifestarse como fatiga, dolor en los huesos, pérdida de fuerza en el hueso y calcificación vascular (9,11,21,43-45). La exposición a aluminio también afecta el metabolismo del hierro, la absorción a nivel intestinal, transporte en suero y captación por las células, lo que puede conllevar a anemia microcítica (9,79,85).

La retención de fosfatos que normalmente se excretan por riñón, provoca una reducción del calcio iónico e hiperparatiroidismo secundario. Cuando el fósforo aumenta, suelen administrarse antiácidos, que contienen aluminio, el cual se une al fósforo de la dieta en el intestino quelando su absorción. El aumento de PTH va a aumentar la eliminación de fósforo por el riñón y a reabsorber calcio del hueso. Esta acción sobre el hueso es la que va a producir la enfermedad ósea de la IRC conocida como osteodistrofia renal y que presenta dos formas principales con diversos patrones histopatológicos; osteítis fibrosa caracterizada por alta velocidad de conversión del hueso, aumento de las superficies osteoblásticas y osteoclasticas y un alto grado de fibrosis medular, es causada por el aumento en plasma de la hormona paratiroidea debido a la reducción en la absorción de calcio, por deficiencia de la enzima 1- $\alpha$  hidroxilasa que permite la síntesis renal de calcitriol el más importante metabolito de la vitamina D<sub>3</sub>, sintetizada en el riñón. La otra dolencia ósea es la osteomalacia o desmineralización del hueso, definida por una baja velocidad de formación del hueso, pero cuya característica más importante es el aumento de la placa osteoide, causada por deficiencia de vitamina D<sub>3</sub> y acumulación lenta y progresiva de aluminio (5,11).

El aumento de la absorción del aluminio en pacientes en hemodiálisis se explica debido al aumento de la hormona paratiroidea y a su vez a las bajas concentraciones de calcio y a la osteodistrofia común en pacientes con insuficiencia renal crónica, es por esto que se destaca que las normas actuales establecen concentraciones de aluminio permisibles en el agua para diálisis menores de 10  $\mu\text{g/L}$  con lo cual se observa la disminución de la neurotoxicidad. Los efectos secundarios que ocasionan los antiácidos que contienen aluminio, pueden deberse a la alteración de la motilidad intestinal por la inhibición que el aluminio produce en las contracciones mediadas por la acetilcolina. Por otra parte la unión que se produce con el fósforo en el intestino puede conducir a la depleción de fosfatos y a la osteomalacia (76).

Entre los años 70 y comienzos de los años 80, se encontró una asociación entre el contenido de aluminio del agua de suministro de la red de distribución, usada para la preparación de los líquidos de diálisis, con la encefalopatía dialítica y la osteomalacia fracturante. Dicha asociación hizo que la Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica (AAMI) y un poco más tarde las autoridades de Canadá y Europa, sugirieran un umbral de 10 µg/L de aluminio en el líquido de diálisis como el umbral de seguridad para evitar la neurotoxicidad resultante de la exposición al líquido de diálisis contaminado con aluminio. En el trabajo de Serrano *et al*, 2006, se reportó sobre la necesidad de controlar y mantener de forma permanente las concentraciones de aluminio de la solución final de diálisis por debajo de un “umbral eficaz” de seguridad, para evitar la transferencia de aluminio de la solución de diálisis al paciente y facilitar la movilización de aluminio desde el paciente a la solución de diálisis y así poder minimizar la toxicidad alumínica (81).

El uso de agua no tratada para realizar la diálisis expone a los pacientes a la acumulación de aluminio en su organismo produciéndose un efecto neurotóxico llamado demencia por diálisis, caracterizada por dificultades al hablar, desórdenes en la memoria, desorientación, convulsiones y muerte. La acumulación de aluminio en las neuronas produce cambios neurodegenerativos en animales de experimentación similares a aquellos presentes en enfermedad de Alzheimer. La similitud entre estos síntomas y la enfermedad de Alzheimer a llevado a sospechar que este metal es un factor importante en ella, ya que se encontraron altas concentraciones de aluminio en suero y otros tejidos en pacientes con enfermedad de Alzheimer (2,5,9).

Baquero-Quirós *et al*. 2001, encontraron resultados relacionados con deficiencias inmunitarias con mayor contenido de aluminio en los linfocitos de

tipo B de pacientes hemodializados, comparados con el grupo control, indicativo de la acumulación intracelular de aluminio del plasma (5).

### **1.8. Diagnóstico de sobrecarga de aluminio**

El examen histológico de una muestra de biopsia de hueso es considerado la prueba de oro estándar (gold standard) para el diagnóstico de la sobrecarga de aluminio en sujetos con síntomas de intoxicación por este metal, sin embargo, la biopsia es un procedimiento invasivo y costoso, por lo cual existen esfuerzos para el desarrollo de técnicas menos invasivas (9).

Las mediciones de concentraciones de aluminio en suero son útiles cuando se hacen inmediatamente después de la exposición, lo cual podría servir para monitorear concentraciones en pacientes con falla renal con tratamiento con diálisis y otros individuos con riesgo de intoxicación iatrogénica con aluminio y así detectar problemas a tiempo, la monitorización regular de estas concentraciones en suero sirven como biomarcador de exposición a aluminio y permiten detectar concentraciones altas y tomar medidas de prevención y control antes de que el problema llegue a ser significativo (9,28,58,85).

Al revisar la literatura se encontraron estudios con reporte de diferentes valores guía para concentraciones de aluminio sérico, en individuos aparentemente sanos; Slavin (1984), reportó concentraciones normales de aluminio en personas adultas entre 2,0 a 14,0 µg/L (promedio de 6,5 µg/L), (84), Bertholf *et al.* (1983), de 6,0 µg/L (7), Nackowski (1988), encontró en personas adultas sanas, entre < 2,5 a 7,0 µg/L (66), y Sariego-Muñiz *et al.* (2001) de 0,5 a 8,0 µg/L (80). Para pacientes en tratamiento con hemodiálisis, Serrano *et al.* (1994) mostraron concentraciones de aluminio sérico con una media de 41,6 µg/L valores considerados "normales" para

pacientes sometidos a hemodiálisis (82). En otras investigaciones, Sariego-Muñiz *et al.* (2001) encontraron concentraciones entre 0,35 y 47,0 µg/L (80) y Altmann *et al.* (1999) de 55,0 µg/L (2). Huang *et al.* (1992), realizó un estudio con 68 pacientes en hemodiálisis encontrando concentraciones basales de aluminio de 41,4±37,4 µg/L y en el grupo control de 4,1±2,4 µg/L (50).

Spencer (2000), reportó que las concentraciones de aluminio <10 µg/L se consideran normales, 60 µg/L sugieren la posibilidad de un incremento de la carga corporal de aluminio, >100 µg/L indica una potencial toxicidad y la necesidad de un mayor monitoreo y seguimiento, >200 µg/L es a menudo asociado con toxicidad de aluminio y >500 µg/L es indicativo de intoxicación aguda por aluminio (85). En otro estudio Altmann *et al.*, (1999) encontraron concentraciones de aluminio inferiores a 10 µg/L en individuos normales, mientras que en los pacientes en diálisis crónica sin toxicidad hasta 50 µg/L (2). Lin *et al.* (1995) y Pradilla (1989), mostraron que valores por encima de 60 µg/L indican un aumento en la absorción y la sintomatología clínica se presenta con cifras superiores a los 200µg/L (57,76).

### **1.9. Prevención de exposición a aluminio**

La prevención de exposición a aluminio es el primer y más importante paso en el tratamiento de sobrecarga de aluminio. Durante la hemodiálisis, la eliminación de aluminio es limitado debido al hecho que el aluminio en suero está unido a proteínas plasmáticas, de hecho por esta limitación, muchos pacientes presentaban grandes concentraciones de aluminio en suero (28,29,60). Es por esto que se enfatiza en la necesidad de que el aluminio sérico de los pacientes sea controlado periódicamente (de forma rutinaria 2 veces por año) y que se controle con mayor frecuencia (mensual o bimensual) la calidad del agua que se utiliza; de este modo se pueden encontrar precozmente contaminaciones por aluminio e incrementos en el

aluminio sérico provocados por el uso de agua de diálisis con tratamiento inadecuado (82).

El balance de aluminio durante la diálisis se establece entre el aluminio libre o ultrafiltrable del plasma, 5-10% del aluminio sérico total, y el aluminio del líquido de diálisis, si se quiere hacer un balance claramente negativo, para mantener concentraciones de aluminio en suero inferiores a 30-50  $\mu\text{g/L}$ , se debe mantener una concentración en el líquido de diálisis inferior a 5  $\mu\text{g/L}$ , por lo que cifras de aluminio en el agua de diálisis superiores a este valor impediría la salida del aluminio desde el suero al dializado, y por el contrario, favorecerían el fenómeno inverso, es decir, la transferencia de aluminio desde el agua de diálisis hacia el paciente. Valores de aluminio en agua de diálisis mayores a 4  $\mu\text{g/L}$ , contribuyen a que los pacientes en hemodiálisis estén expuestos a ganar aluminio a partir de esta fuente (12,23,72). Concentraciones superiores a 10  $\mu\text{g/L}$  en el agua van a producir un balance positivo y por tanto un paso de aluminio del líquido de diálisis hacia la sangre (82).

En el estudio de Serrano *et al.* (1994), reportaron que aumentos en la concentración de aluminio en el agua de diálisis tan pequeños como de 4,0  $\mu\text{g/L}$  son capaces de desplazar el equilibrio obteniéndose una ganancia de aluminio por parte del paciente, lo que se podría reflejar en un aumento significativo de las concentraciones de aluminio en suero (82). Fernández *et al.* (1998), mostraron que cuando la concentración de aluminio en el dializado era  $<10 \mu\text{g/L}$  pero  $>4 \mu\text{g/L}$  hubo una relación significativa entre el aluminio del agua de diálisis y el suero, que sugería una transferencia de aluminio a partir del dializado al paciente. Por el contrario, los valores de aluminio  $<4 \mu\text{g/L}$  en el dializado no mostraron correlación con las concentraciones de aluminio en suero (28).

Si un paciente no ingiere quelantes de fósforo que contengan aluminio, si y el agua que se utiliza durante sus diálisis tiene valores de aluminio inferiores a 5 µg/L y está correctamente dializado, sus concentraciones séricas de aluminio estarán por debajo de 40,0 µg/L (82).

Si bien las estrategias a seguir para prevenir la intoxicación por aluminio actualmente están bien definidas, no se puede decir que este sea un problema definitivamente resuelto. Los avances logrados en los últimos años en el control de este problema de salud se deben fundamentalmente a la disminución en el uso de los quelantes de fósforo que contienen aluminio, y al descenso en la concentración de aluminio en el agua de diálisis basados en el uso de sistemas de tratamiento del agua más eficaces (23).

Después de adaptar un sistema de tratamiento de agua, que disminuya el contenido de aluminio en el agua hasta 5-10 µg/L, se puede observar notoriamente la disminución de las concentraciones de aluminio en suero de los pacientes en hemodiálisis, sin embargo, no se ha terminado el problema de la intoxicación alumínica, a pesar de correctos y adecuados tratamientos del agua, se observan casos aislados de osteomalacia alumínica, la mayoría de ellos producidos por una ingesta exagerada de hidróxido de aluminio (82).

El agua tratada es susceptible de adquirir sustancias de los elementos que estén en contacto con ella, por lo que la red de distribución debe contar con materiales de fabricación que no contribuyan a la contaminación química del agua, todo el proceso de tratamiento del agua debe estar fabricado en tubo continuo que evite empalmes e intersecciones, con la menor longitud posible y sean compatibles con los desinfectantes a utilizar en su mantenimiento. Los materiales más adecuados para el circuito de distribución del agua son; acero inoxidable de calidad farmacéutica, acrilonitrilo butadieno estireno,



polietileno expandido/reticulado, polipropileno, polifloruro de vinilo y policloruro de vinilo (PVC) (72).

La prevención de la toxicidad del aluminio en pacientes renales ha sido lograda a través del uso de fluidos de diálisis que contienen concentraciones bajas de aluminio ( $<10 \mu\text{g/L}$ ), el uso de quelantes del fósforo a base de calcio, monitoreo frecuente de aluminio en suero. La eliminación de fuentes parenterales y orales de aluminio es la primera línea de tratamiento (85). También se puede evitar la transferencia de aluminio del dializado al paciente, asegurando que la concentración final de aluminio en el dializado sea  $< 2 \mu\text{g/L}$  y se facilita la eliminación de aluminio del paciente al dializado (11).

La segunda meta en el tratamiento es la movilización del metal de los tejidos al suero, a partir del cual es eliminado gradualmente por diálisis, uno de estos ha sido el uso de la DFO como un agente quelante, a dosis bajas resulta en un aumento del aluminio ultrafiltrable, sugiriendo así que más aluminio puede ser disponible para ser removido por diálisis, considerando que la cantidad total de aluminio que puede ser eliminado por diálisis -incluso utilizando las técnicas más eficaces- es muy bajo, en el orden de microgramos ( $\mu\text{g}$ ) por sesión. Grandes cantidades de aluminio pueden ingresar al paciente si el dializado contiene  $> 2 \mu\text{g/L}$  de aluminio o si se suministran oralmente quelantes de fosfatos con contenido de aluminio (5,9,11,76).

Como medidas de control en los pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis se debe prevenir la osteomalacia por toxicidad de aluminio, por lo cual la concentración de aluminio en el dializado debe estar por debajo de  $10 \mu\text{g/L}$ , es prudente reducir toda posible ingesta y exposición al aluminio, se debe excluir de la terapia el uso de quelantes de fosfatos que

contengan aluminio, mantener la vigilancia de las concentraciones de calcio, fosfatos, hormona paratiroidea, vitamina D y evitar en lo posible el uso de recipientes de aluminio para cocinar y almacenar alimentos (5).

### **1.10. Revisión bibliográfica**

Existen publicaciones en la literatura médica donde reportan el aluminio en agua como factor de riesgo para el desarrollo de efectos adversos e intoxicaciones agudas y crónicas en pacientes en hemodiálisis, que han condicionado importante morbi-mortalidad (36,72,86). El control en su producción y vigilancia regular de las concentraciones de aluminio en agua y en suero de pacientes hemodializados es importante para detectar el problema antes de que este llegue a ser significativo (9).

Suay y Ballester (2002), presentaron una revisión de estudios relacionados con la exposición al aluminio a través del agua de bebida, la mayor parte de los estudios muestran resultados que sugieren una asociación con un riesgo relativo de alrededor de 2 para poblaciones con agua de bebida que presenta una concentración de aluminio superior a 0,1 mg/L (100 µg/L) (86).

Estudios epidemiológicos reportan, la exposición crónica al aluminio en las redes de distribución de agua para consumo humano y los posibles efectos en salud, en el desarrollo de desórdenes neurológicos; disminución cognitiva, demencia o enfermedad de Alzheimer (1,2,8-10,24,48,59,77,86), toxicidad celular (27,42,56,68), en pacientes hemodializados por la contaminación del agua para preparar el dializado (2,22,71,78). Investigaciones de Berend *et al.* (2004), reportaron la muerte de diez pacientes hemodializados por intoxicación aguda con aluminio debido a la contaminación de los tanques de abastecimiento de agua del centro de diálisis en Curaçao (6) y en el estudio de Pierides *et al.* (1980), la muerte de siete pacientes por encefalopatía por

la diálisis en la unidad de hemodiálisis en Columbia-Carolina del Sur, Estados Unidos (74). Existe evidencia de otros efectos directos producidos por el aluminio, principalmente en la formación y resorción del hueso, y efectos indirectos sobre la síntesis de la hormona paratiroidea reduciendo las concentraciones circulantes y modulación en la actividad del calcio (9-11,21,35).

El estudio de Cannata-Andía *et al.* (2002), en pacientes Iberoamericanos resume los hallazgos encontrados en biopsias de hueso, lo que concluye que el aluminio en el dializado contribuye a varias formas de osteodistrofia renal (9). La osteomalacia relacionada con aluminio puede desarrollarse en pacientes expuestos a altas concentraciones de aluminio en el líquido de diálisis o a través de la absorción gastrointestinal de antiácidos que contienen aluminio usados para tratar hiperfosfatemia, ya que el aluminio inhibe la mineralización del hueso lo que produce síntomas que incluyen dolor músculo esquelético, fracturas y colapso vertebral. La enfermedad es difícil de diagnosticar porque los pacientes pueden tener concentraciones de calcio, fósforo y hormona paratiroidea en suero normales o ligeramente elevadas (90).

Un estudio realizado en Taiwán por Lin *et al.* (1997), donde evaluaron la contribución de los utensilios de cocina a la acumulación de aluminio en pacientes con enfermedad renal, encontraron que los utensilios de cocina pueden ser la fuente de exposición importante para los pacientes con IRC quienes no ingieren medicamentos que contienen aluminio y sugiere que la exposición a largo plazo al desprendimiento o "lixiviación" de aluminio de los utensilios de cocina probablemente afecta las concentraciones de hierro en los pacientes con IRC, sin embargo, otros estudios son necesarios para confirmar esta observación (56).

La investigación de Lin *et al.* (1995), estudió la relación del hierro y el aluminio sérico, en pacientes con IRC sin consumo de medicamentos con contenido de aluminio tanto en grupo control (concentración de aluminio  $3,8 \pm 2,4$   $\mu\text{g/L}$ ) y los pacientes ( $10,5 \pm 9,7$   $\mu\text{g/L}$ ), aunque todas las concentraciones de aluminio en suero de los pacientes se encontraban en el rango no tóxico ( $<50$   $\mu\text{g/L}$ ), los resultados del estudio muestran una correlación negativa entre el aluminio en suero y la saturación de la transferrina sérica ( $r=-0,40$ ,  $p<0.005$ ), así como el hierro sérico ( $r=-0,46$ ,  $p<0,005$ ). En conclusión se demostró que el aluminio tiende a ser acumulado en pacientes con insuficiencia renal crónica, similar a lo que ocurre en pacientes con hemodiálisis y la exposición crónica a bajas concentraciones de aluminio en este tipo de pacientes puede afectar el metabolismo del hierro afectando la absorción y excreción del aluminio (57).

En las investigaciones realizadas en pacientes en hemodiálisis a nivel internacional, han reportado diferentes concentraciones de aluminio en suero dependientes de la fuente de exposición y de los medicamentos suministrados a dichos pacientes durante el tratamiento, entre estos; el estudio realizado por Huang *et al.* (1992), en 68 pacientes en hemodiálisis donde reportaron concentraciones basales de aluminio de  $41,4 \pm 37,4$   $\mu\text{g/L}$  y el grupo control de  $4,1 \pm 2,4$   $\mu\text{g/L}$  (50), otra investigación realizada por Huang *et al.* (2001), donde encontró que la administración de suplementos de hierro puede reducir significativamente las concentraciones basales de aluminio en suero de  $34,3 \pm 13,8$   $\mu\text{g/L}$  a  $21,8 \pm 8,5$   $\mu\text{g/L}$  (51). Otros estudios realizados por Fenwick *et al.* (2005) y Van Landeghem *et al.* (1998), en pacientes en hemodiálisis y a quienes le suministraban hidróxido de aluminio como quelante de fosfatos, presentaron concentraciones de aluminio en suero  $>30$   $\mu\text{g/L}$  (27,89).

Elliott y Macdougall (1978), Elliott *et al.* (1998), reportaron el síndrome de encefalopatía por diálisis y osteomalacia correlacionada con las concentraciones de aluminio en agua potable por la adición del sulfato de aluminio, empleada para preparar los fluidos de diálisis, encontrando concentraciones de aluminio en suero en los pacientes tratados con hemodiálisis  $>400 \mu\text{g/L}$  (24,25).

Hodsman *et al.* (1985), mostraron concentraciones de aluminio en suero de  $194 \pm 31 \mu\text{g/L}$  en pacientes con osteomalacia y de  $120 \pm 42 \mu\text{g/L}$  en pacientes con hiperparatiroidismo (49). D'Haese *et al.* (1992) y Fernández-Martín *et al.* (2000), encontraron concentraciones de aluminio en suero de pacientes en hemodiálisis de  $60 \mu\text{g/L}$  y fueron correlacionados con enfermedad del hueso (18,31). El estudio de Tahiri *et al.* (1983), reportó que la ingesta oral de hidróxido de aluminio juega un papel importante en la hiperalbuminemia la cual puede contribuir a la anemia microcítica en pacientes en hemodiálisis (87).

En un estudio realizado en Venezuela por Parra *et al.* (1989), presentaron concentraciones promedio de aluminio sérico de  $34 \mu\text{g/L}$  de 27 pacientes en hemodiálisis y en el agua de diálisis concentraciones de  $14 \mu\text{g/L}$ , encontrando una relación entre las concentraciones de aluminio sérico de los pacientes, el contenido del metal en la solución de diálisis y el consumo de antiácidos a base de hidróxido de aluminio. Los procesos de incorporación y transferencia hacia la sangre de los pacientes, fue debida a los altos gradientes de concentración (concentración de aluminio en suero/concentración de aluminio en dializado), establecidos al inicio de cada tratamiento de hemodiálisis (70).

Piccoli *et al.* (1989), reportó concentraciones promedio de aluminio sérico de  $52 \mu\text{g/L}$  en pacientes en hemodiálisis y donde las concentraciones de

aluminio en agua de diálisis estaban por encima de 10 µg/L y los que ingerían hidróxido de aluminio (3 g/día), las concentraciones fueron atribuidas más a la contaminación del agua de diálisis que por el consumo del hidróxido de aluminio. No se encontró relación entre las concentraciones de aluminio sérico y sexo, edad, tiempo en diálisis y concentraciones de hormona paratiroidea (73).

En España, Fernández *et al.* (1992), realizaron un estudio, donde se determinaron concentraciones de aluminio y de hormona paratiroidea en suero de 29 pacientes con insuficiencia renal crónica con terapia de hemodiálisis y que fueron expuestos accidentalmente a dializados con concentraciones de aluminio de 65 µg/L por 18 meses. El promedio de concentraciones de aluminio sérico fue de 167,6±15 µg/L, una vez detectado el problema inmediatamente se retiró el aluminio oral y las concentraciones de aluminio en el dializado fueron corregidos a menos de 5 µg/L, dos meses después de aplicar las medidas correctivas en las concentraciones de aluminio en el dializado el valor promedio de aluminio sérico fue de 49,6 ± 4,3 µg/L y las concentraciones de hormona paratiroidea aumentaron (32).

Fernández *et al.* (1998), determinaron el contenido de aluminio en biopsias de hueso de pacientes en hemodiálisis, que empezaron su tratamiento en unidades que contaban con sistemas de tratamiento de agua adecuados y suministraban bajas dosis de hidróxido de aluminio a los pacientes, durante los últimos 15 años, sin embargo, estos pacientes mostraron una alta concentración de aluminio en hueso, lo que indica que todavía hay una importante e inadvertida transferencia de aluminio (28).

En Colombia la exposición a aluminio es un tema que no ha recibido la importancia que se merece como se puede deducir de la falta de estudios y referencia sobre el mismo.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. General**

Determinar las concentraciones de aluminio en suero de pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis en dos unidades renales en Bogotá.

### **2.2. Específicos**

2.2.1. Validar el método analítico de espectrofotometría de absorción atómica- horno de grafito para la determinación de aluminio en suero y agua.

2.2.2. Medir las concentraciones de aluminio en suero de pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis.

2.2.3. Determinar las concentraciones de aluminio en el agua para diálisis a la salida del tratamiento de la ósmosis inversa y en el agua de la red de distribución de cada una de las unidades renales participantes.

2.2.4. Determinar las concentraciones de aluminio en suero de individuos aparentemente sanos de la población general sin exposición a agua de diálisis.

### **3. MATERIAL Y METODOS**

#### **3.1. Tipo de estudio**

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 63 pacientes (38 hombres y 25 mujeres) con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis en dos (2) unidades renales en Bogotá, con tiempo mínimo en diálisis de 3 años, determinando las concentraciones séricas de aluminio en estos pacientes.

#### **3.2. Población muestra**

Para este estudio se diseñó un muestreo representativo de los pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis del régimen contributivo en Bogotá (15), la muestra fue calculada con la fórmula de muestreo aleatorio simple (MAS) asumiendo una prevalencia del 0,041%, reportada en la literatura para pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis (15,88). Se obtuvo un tamaño de muestra de 63 pacientes con un poder del 80%, un nivel de significancia del 95% y un 5% de pérdidas.

Se estudiaron los 63 pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis en las dos (2) unidades renales participantes, a estos pacientes se solicitó un consentimiento informado y aquellos que voluntariamente no desearon participar fueron reemplazados por otros pacientes que acudían a la unidad renal y que cumplían con los criterios de inclusión planteados en el estudio.

Así mismo hicieron parte del estudio 20 individuos aparentemente sanos de la población general, con el fin de tener datos de comparación de las



concentraciones de aluminio en personas aparentemente sanas sin problemas de salud relacionados con insuficiencia renal.

El objetivo de tener un grupo de individuos aparentemente sanos, sin la característica de enfermedad renal era el poder comparar algunos de los parámetros, principalmente los exámenes paraclínicos que de una u otra forma pueden servir como biomarcadores de efecto y estar relacionados con algunos síntomas causados por la exposición al aluminio.

### **3.3. Criterios de inclusión**

Hicieron parte del estudio todos los pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis como único tratamiento en los últimos 3 años, con 3 sesiones por semana de 3 a 5 horas, seleccionados por muestreo aleatorio simple y que voluntariamente aceptaron participar en el estudio.

Para los individuos aparentemente sanos los criterios de inclusión fueron estar aparentemente sanos, sin problemas de salud relacionados con insuficiencia renal.

### **3.4. Criterios de exclusión**

Los pacientes seleccionados en las unidades renales participantes que voluntariamente no desearon participar en el estudio fueron excluidos y reemplazados por otros seleccionados a partir del listado que incluía la totalidad de los pacientes de cada una de las unidades renales participantes en el estudio.

### **3.5. Estudio piloto**

Se hizo una prueba piloto en el 10% de la población muestra del estudio, con el fin de realizar la prueba de formularios y ajustes necesarios tanto de instrumentos como de tiempos y movimientos. Los participantes en el estudio piloto no formaron parte de la población muestra.

### **3.6. Aspectos éticos**

Se cumplieron las disposiciones establecidas en la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, Título II de la investigación en seres humanos, Capítulo 1 de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, artículos 5-10, 11 (b) investigación con riesgo mínimo, 12, 14, 15 (62). Así mismo, el estudio se acogió a la normatividad en principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos, establecida en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (17).

Al ser un estudio de no-intervención, se considera este como de bajo riesgo. Sin embargo, los aspectos éticos contemplados para el desarrollo de esta investigación contaron con el aval del Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud.

Antes de iniciar la recolección de la información y de las muestras de sangre, se informó a los directores científicos de cada unidad renal, a los pacientes que voluntariamente participaron en el estudio y a los individuos aparentemente sanos, los objetivos, métodos y el tipo de estudio que se realizaría, su importancia, procedimientos, posibles riesgos y beneficios que les traería el participar y además contar con resultados de los análisis de aluminio en suero. Igualmente, se les informó de que eran libres de no participar en el estudio y de revocar su consentimiento de participación.

Una vez aceptaron participar voluntariamente, a cada paciente e individuo aparentemente sano se le proporcionó una hoja de consentimiento la cual debían firmar antes de contestar las preguntas de la encuesta y de la toma de las muestras de sangre.

Toda la información recolectada en la encuesta fue confidencial y fue manejada únicamente por los investigadores del estudio. Los resultados fueron analizados por el médico tratante con el propósito de definir la conducta médica a seguir.

### **3.7. Recolección de la información y de las muestras**

#### **3.7.1. Formulario de encuesta a pacientes en hemodiálisis e individuos aparentemente sanos**

Se realizó una entrevista a cada paciente seleccionado en la muestra y a los individuos aparentemente sanos, para la recolección de la información sociodemográfica (edad, género, estado civil, nivel educativo, situación laboral); información relacionada con el proceso de hemodiálisis (tiempo de tratamiento con hemodiálisis, número de sesiones de hemodiálisis por semana, tiempo en cada sesión de hemodiálisis, cumplimiento terapéutico, medicamentos); con aspectos clínicos (antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas, algún tipo de anemia, osteoporosis, problemas renales y cuadro clínico actual presentado durante el tratamiento con hemodiálisis); hábitos alimentarios (consumo de té, café, antiácidos, suplementos minerales y agua); estilos de vida (fumar, consumo de alcohol, uso de antitranspirantes y utensilios de aluminio para preparar los alimentos).

Esta información se obtuvo previo consentimiento informado y escrito de los pacientes y de los individuos aparentemente sanos. Los resultados de pruebas

paraclínicas (concentraciones en suero de hormona paratiroidea, calcio, fósforo y albúmina) de los pacientes fueron obtenidos de la historia clínica, previa autorización del médico tratante y director científico de cada una de las unidades renales.

El formulario de encuesta aplicado a los individuos aparentemente sanos contenía las mismas variables del formulario aplicado a los pacientes, excepto, la información relacionada con el proceso de hemodiálisis, los exámenes paraclínicos se realizaron con el apoyo del servicio del laboratorio que le realizó los análisis a los pacientes en hemodiálisis.

Con el fin de garantizar la uniformidad en la recogida de los datos las entrevistas fueron hechas por una sola persona.

### **3.7.2. Formulario de encuesta unidad renal**

Se aplicó una encuesta en cada una de las unidades renales participantes en el estudio, el formulario contenía información general y algunos datos sobre las redes de distribución de agua de cada una de las unidades renales de donde fueron seleccionados los pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis. Esta encuesta fue aplicada al funcionario coordinador de la planta de tratamiento de la unidad renal.

### **3.7.3. Toma de muestra de sangre**

Una vez el paciente aceptó participar voluntariamente y se le aplicó la encuesta, se tomaron dos muestras de sangre para la determinación de aluminio en suero, una pre-hemodiálisis (pre-HD) antes de iniciar el procedimiento de hemodiálisis y la segunda post-hemodiálisis (post-HD) al momento de finalizar la sesión de diálisis. En cada toma se recolectaron 5

mL de sangre en tubos de poliestireno cristalino estériles Corning®, libres de contaminación con aluminio (30,60,83). La muestra fue extraída de la línea arterial de la fístula arterio-venosa o del catéter, vía por la que habitualmente se toman los exámenes rutinarios de cada mes, y que por lo tanto no representa riesgo para el paciente. La muestra fue tomada por una enfermera o persona idónea autorizada para el manejo del paciente con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis.

Para los individuos aparentemente sanos, igualmente se aplicó la encuesta y la toma de muestra se hizo por punción con aguja y jeringa de plástico convencional, previa desinfección del área de venopunción. Se tomó un tubo adicional de muestra de sangre con el fin de hacer las pruebas paraclínicas de hormona paratiroidea, calcio, fósforo y albúmina en sangre.

Las muestras de sangre se mantuvieron refrigeradas hasta la separación del suero en el laboratorio de Espectrofotometría de Absorción Atómica del Grupo Salud Ambiental (GSA) de la Subdirección Red Nacional de Laboratorios (SRNL) del Instituto Nacional de Salud (INS). Cada muestra fue rotulada con el nombre y el con el mismo número del formulario de encuesta. Una vez en el laboratorio, las muestras fueron recodificadas con el fin de minimizar el sesgo del analista.

Para la separación del suero se dejó retraer el coágulo a temperatura ambiente durante dos horas, posteriormente se centrifugó a 2000 rpm, durante 15 minutos, el suero se separó y se pasó a otro tubo de poliestireno Corning® con pipeta de plástico, se rotuló el tubo con el nombre del paciente y la fecha de recolección de la muestra. Las muestra fueron mantenidas en refrigeración a 4°C hasta su análisis antes de una semana y posteriormente fueron congeladas a -20°C (80,83).

#### **3.7.4. Determinación de aluminio en suero**

La medición de aluminio en suero, requiere un método exacto, empleando materiales no metálicos, tubos especiales y evitando todo tipo de contaminaciones. La espectrofotometría de absorción atómica-horno de grafito es una de las metodologías de elección para el monitoreo de aluminio en aguas, fluidos de diálisis y suero de pacientes con falla renal (79).

Los procedimientos para la determinación de aluminio en suero, fueron validados y adaptados en el GSA-SRNL (67), siguiendo el método descrito por Nackowski SB (1988), (66), por espectrofotometría de absorción atómica-horno de grafito con corrector de lámpara de deuterio a 309,3 nm, para lo cual se usó un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin Elmer, modelo 2380 equipado con un horno de grafito HGA-400 y un automuestreador AS-40 (Anexo 1,2).

El procedimiento analítico de aluminio sérico se hizo incluyendo muestras de referencia procedentes del Centro Toxicológico de Québec-CTQ, Canadá, por cada lote de muestras procesadas, como curvas control, obteniendo resultados cercanos a los valores diana. La precisión de los análisis de aluminio en suero fue rutinariamente monitoreada por el uso de un programa de control de calidad interno y externo, todo esto contemplando la validación del método analítico seleccionado (Anexo 1).

El Programa Interlaboratorios de Control de Calidad Externo, fue realizado como parte de un sistema internacional de evaluación de calidad de resultados analíticos de trazas de metales, liderado por el Centro Toxicológico de Québec, Canadá (Interlaboratory Comparison Program for Metals in Biological Matrices, Institut National de Santé Publique, Centre de Toxicologie, Québec, Canadá), en el cual el Grupo Salud Ambiental de la

Subdirección Red Nacional de Laboratorios, viene participando desde 1987, hecho que incrementa la validez de todos los análisis realizados por este laboratorio.

### **3.7.5. Exámenes paraclínicos**

Los datos correspondientes a las concentraciones de hormona paratiroidea, calcio, fósforo y albúmina en sangre de los pacientes en tratamiento con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis fueron tomados de los últimos reportes registrados en las historias clínicas de los pacientes. Para los individuos aparentemente sanos se les realizaron las determinaciones de estos exámenes en el servicio de laboratorio de la institución donde se le practicaron los exámenes de rutina a los pacientes en hemodiálisis.

### **3.7.6. Toma de muestras de agua**

Se tomaron muestras tanto de la red de distribución del agua que llega del acueducto a cada una de las unidades renales participantes, como de la muestra post-tratamiento con ósmosis inversa (agua empleada para preparar el líquido de diálisis).

Para la toma de muestra de agua de las redes de distribución se dejó salir el agua de la llave del punto de toma durante 10 segundos aproximadamente y se recolectó en un tubo en poliestireno, para el caso del agua para diálisis, se desconectó la línea que lleva al dializador, se dejó correr el agua de diálisis 10 segundos, antes de tomar la muestra definitiva, se enjuagó el tubo varias veces (con el agua que llevaba corriendo 10 segundos aproximadamente) y se llenó el tubo hasta 2/3 de su capacidad.

El material utilizado para recoger las muestras tanto agua de las redes de distribución del acueducto como del agua post-ósmosis (agua para diálisis), para la determinación de aluminio en agua fueron tubos Falcon® en poliestireno cristalino previamente lavados con ácido nítrico al 10% y lavados con cantidades abundantes de agua destilada desionizada (Milli-Q), se tuvo especial cuidado de no contaminarlos con trazas de metales. Los tubos se rotularon con el tipo de muestra de agua, nombre de la unidad renal y fecha de recolección; las muestras se mantuvieron refrigeradas a 4°C (80,83), hasta su análisis en laboratorio de espectrofotometría de absorción atómica del Grupo Salud Ambiental-SRNL del Instituto Nacional de Salud. Una vez en el laboratorio, las muestras fueron recodificadas con el fin de minimizar el sesgo del analista.

### **3.7.7. Determinación de concentraciones de aluminio en agua de diálisis y agua de redes de distribución**

Los procedimientos para la determinación del aluminio contenido en la muestra de agua tanto de las redes de distribución como del agua de diálisis fueron validados y adaptados en el GSA-SRNL (67), siguiendo los métodos descritos por Fernández-Martín *et al.* 1994 (30) y García y Terry 1997 (39), (Anexo 3). La metodología empleada fue espectrofotometría de absorción atómica-horno de grafito con corrector de lámpara de deuterio a 309,3 nm, para lo cual se usó un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin Elmer, modelo 2380 equipado con un horno de grafito HGA-400 y un automuestreador AS-40 (Anexo 1, 3).

El procedimiento analítico de aluminio en agua se hizo incluyendo soluciones estándar a partir de un patrón certificado de trazas de metales, Ref. QCI-016-1, Lot. 002076, Solvente (Matriz): 5% Acido Nítrico, de 504 ppb de aluminio ( $\mu\text{g/L}$ ). Las soluciones estándar preparadas obedecían a concentraciones



entre 5 y 200 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ), considerando que para los líquidos de diálisis la curva es lineal hasta 40 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ), y para la interpolación de las absorbancias de las aguas de la red de distribución se requerían concentraciones entre 40 y 200 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ). Estos estándares se preparaban diariamente con agua destilada desionizada ultra pura (Milli-Q), todo esto contemplando la validación del método analítico seleccionado (Anexo 1).

El programa del horno de grafito para el método en aguas fue igual al empleado para la determinación de aluminio en suero, excepto que la temperatura de limpieza fue de  $2,750\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Anexo 3).

Tanto para la determinación de aluminio en suero como en agua de las redes de distribución como de diálisis, se realizaron ensayos preliminares necesarios para una validación con el fin de dar fuerza al método para aplicaciones analíticas, igualmente, se hicieron las curvas con estándares de concentraciones conocidas para interpolar las muestras problema de concentraciones desconocidas.

Para la preparación de los estándares, diluciones de estos y de las muestras de suero fueron hechas usando agua ultrapura ( $18,2\text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$ ) obtenido del sistema Milli-Q PLUS System (Millipore Corporation).

### **3.8. Sesgos**

El principal sesgo que eventualmente se encontró en este estudio, fue el de la información suministrada por los pacientes, según su memoria, por lo que se comprobaron algunos datos suministrados por ellos en la entrevista al aplicar la encuesta, con la información registrada en los archivos de las historias clínicas de cada participante en cada una de las unidades renales,

todo esto se realizó previa autorización y consentimiento de los pacientes y del director científico de la unidad renal.

### **3.9. Análisis estadístico**

Para el análisis se empleó el programa Epi Info 6.04 (Centers for Disease Control & Prevention (CDC), USA; World Health Organization, Geneva, Switzerland), donde se diseñó el formulario de encuesta para cada participante. Se realizó análisis univariado a todas las variables para conocer las estadísticas descriptivas como frecuencias simples, medidas de tendencia central y dispersión.

Para efectos de análisis de las variables las concentraciones de aluminio se transformaron a variable nominal dicotómica con base en los valores de referencia en población adulta aparentemente sana (2,0 a 14  $\mu\text{g/L}$ ), reportados en la literatura (80,84,85). Con base en lo anterior, se tomaron como “valores normales” de aluminio los menores o iguales a 14  $\mu\text{g/L}$  y como “valores anormales” los mayores a 14  $\mu\text{g/L}$ .

Para establecer la relación entre la media de las concentraciones de aluminio sérico y las diferentes variables se utilizaron modelos de regresión lineal y logística.

Para variables categóricas, se utilizó prueba de independencia con tabla 2x2 con estadístico de  $X^2$  y valores  $p$ . Las comparaciones entre los que presentan concentraciones de aluminio por encima y por debajo del punto de corte se hicieron en tablas de 2x2 para cada variable, utilizando Riesgo Relativo Indirecto (*OR*, *odds ratio*) como medida de asociación, con intervalos de confianza del 95%.

Finalmente, se realizó análisis estratificado (Mantel y Haenszel) para comprobar que ninguna de las posibles asociaciones encontradas fuera el resultado de la interacción de otras variables.

Para las unidades renales, se realizó análisis descriptivo con frecuencias simples.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Pacientes con hemodiálisis**

#### **4.1.1. Características sociodemográficas**

La población bajo estudio fue de 63 pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis de dos unidades renales en Bogotá. El 60,3% eran hombres (38) y el 39,7% (25) mujeres, con un promedio de edad de  $52,7 \pm 18,3$  años (rango 21 a 89 años) para ambos géneros; entre los hombres hubo un rango de 22 a 89 años (media=54,8 y DE=19,0) y entre las mujeres con rango de rango 21 a 80 años (media 49,7 y DE=16,9). En la **tabla 1** se muestran algunas variables con resultados descriptivos de los pacientes en estudio.

Las actividades ocupacionales reportadas por los diez pacientes que laboraban fueron servicio doméstico (1), mensajero (1), asistente galleras (1), asesor comercial (1), profesor (1), comerciantes independientes (2), mentalista (1), panadero (1) y vendedor de lotería (1).

**Tabla 1. Variables sociodemográficas de los pacientes con hemodiálisis, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Total pacientes por UR</b>		
Unidad Renal 1	21	33,3
Unidad Renal 2	42	66,7
<b>Edad</b>		
20-35	13	20,6
36-50	17	27,0
51-65	15	23,8
66-80	16	25,4
81-95	2	3,2
<b>Genero</b>		
Hombres	38	60,3
Mujeres	25	39,7
<b>Estado civil</b>		
Casado	32	50,8
Soltero	20	31,7
Viudo	4	6,3
Divorciado	2	3,2
Unión libre	5	7,9
<b>Nivel educativo</b>		
Primaria	22	34,9
Secundaria	34	54,0
Superior	7	11,1
<b>Situación laboral</b>		
Activo	10	15,9
Pensionado	29	46,0
Beneficiario - Inactivo	24	38,1

**Fuente:** Encuesta aplicada a los pacientes en hemodiálisis – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008

#### **4.1.2. Información relacionada con el proceso de hemodiálisis**

El tiempo promedio de tratamiento con hemodiálisis fue de 86,7 meses (rango 36 a 240 meses, DE=45,4). El 98,4% (62) de los pacientes acudían a 3 sesiones de tratamiento con hemodiálisis a la semana donde el tiempo de tratamiento por sesión oscilaba entre 3 horas 20 minutos y 5 horas, siendo en la mayoría de los casos (63,5%) de 4 horas, seguido por el de 3 horas 30 min. (19,0%) y de 4 horas 30 min. (6,3%). En el 92,1% (58) de los pacientes el cumplimiento en la realización del tratamiento fue del 100%. En la **tabla 2** se muestran los resultados de las variables de estudio relacionadas con el proceso de hemodiálisis.

Con relación a los medicamentos suministrado a los pacientes en tratamiento de reemplazo renal crónico con hemodiálisis, adicional a la información suministrada por ellos, se consultaron las historias clínicas con el fin de completar dicha información, encontrando entre los principales los listados en la **tabla 3**.

**Tabla 2. Variables relacionadas con el proceso de hemodiálisis, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Tiempo en hemodiálisis</b>		
36-52 meses	16	25,4
53-76 meses	16	25,4
77-118 meses	16	25,4
119-240 meses	15	23,8
<b>Numero de sesiones</b>		
2	1	1,6
3	62	98,4
<b>Tiempo sesión hemodiálisis</b>		
Menor a 4 horas	15	23,8
Igual o mayor a 4 horas	48	76,2
<b>Cumplimiento terapéutico</b>		
80%	1	1,6
90%	4	6,3
100%	58	92,1

**Fuente:** Encuesta aplicada a los pacientes en hemodiálisis – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008.

**Tabla 3. Medicamentos ingeridos por los pacientes durante el tratamiento con hemodiálisis - Bogotá, 2008.**

<b>Nombre</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Eritropoyetina	45	71,4
Hierro parenteral	41	65,1
Carbonato de calcio	36	57,1
Omeprazol	36	57,1
Acido Acetil Salicílico	25	39,7
Calcitriol	18	28,6
Acido fólico	16	25,4
Clonidina	15	23,8
Metroprolol	15	23,8
Lovastatina	13	20,6
Furosemida	13	20,6
Acetaminofén	13	20,6
Gemfibrozil	11	17,5
Sevelamer	10	15,9
Complejo B	10	15,9
Minoxidil	9	14,3
Losartan	7	11,1
Insulina	7	11,1
Amlodipina	7	11,1
Bisacodilo	5	7,9
Hidróxido de aluminio	1	1,6

**Fuente:** Encuesta aplicada a los pacientes en hemodiálisis – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008



Al revisar el tipo de medicamento suministrado a los pacientes, se encontró que al 100% de ellos, se les administraban medicamentos para el control de la hipertensión y de la anemia, al 60,3 % analgésicos, al 38,1% medicamentos para control de colesterol y otros lípidos, al 73,0% de los pacientes se les suministraban antiácidos o quelantes de fosfatos a base de carbonato, al 57,1% medicamentos para control de úlceras pépticas, al 41,3% vitaminas del complejo B y al 11,1% medicamentos para el control de glicemia, entre otros. Sólo un (1) paciente reportó el estar ingiriendo hidróxido de aluminio (1,6%) como medicamento de rutina en el momento de la entrevista y de la toma de la muestra, este paciente presentó valores de aluminio en suero pre-HD de 36,8 µg/L.

Al preguntar a los pacientes si habían tomado hidróxido de aluminio en los últimos tres (3) meses, el 12,7% (8) refirió haber consumido este medicamento, se encontraron concentraciones promedio de aluminio en suero pre-HD de 31,4 µg/L (mediana=32,3 µg/L, DE=5,5) y en suero post-HD un promedio de 27,1 µg/L (mediana=25,6 µg/L, DE=5,1), entre estos pacientes se encontraba el que refirió el consumo de hidróxido de aluminio de rutina. Los que informaron no haber tomado hidróxido de aluminio presentaron un promedio de 25,8 µg/L (mediana=25,0 µg/L, DE=8,1) en suero pre-HD.

#### **4.1.3. Información relacionada con aspectos clínicos**

En la **tabla 4** se describe cada uno de los antecedentes familiares clínicos relacionados por los pacientes.

**Tabla 4. Antecedentes clínicos de los pacientes con hemodiálisis o miembros de su familia, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Enfermedad Neurodegenerativa</b>		
Si	1	1,6
No	62	98,4
<b>Anemia</b>		
Si	7	11,1
No	56	88,9
<b>Osteoporosis</b>		
Si	6	9,5
No	57	90,5
<b>Problemas Renales</b>		
Si	11	17,5
No	52	82,5

**Fuente:** Encuesta aplicada a los pacientes en hemodiálisis – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008

Con relación a enfermedades neurodegenerativas un paciente refirió enfermedad de Alzheimer; éste presentó una concentración de aluminio en suero pre-HD de 49,2 µg/L y en suero post-HD de 40,9 µg/L, los restantes 62 pacientes no refirieron problemas de este tipo como antecedentes familiares; éstos presentaron concentraciones de aluminio en suero pre-HD de 26,2 µg/L. El 11,1% refirió algún tipo de anemia en los miembros de su familia: hermanos (2), madre (4) y padre (1). El 9,5% reportó osteoporosis en abuelos (2), hermanas (1), madre (1) y tía (1). En éstos la concentración de aluminio fue mayor (28,3 µg/L) a los que no refirieron este antecedente (26,3 µg/L). El 17,5% reportó problemas renales en hermanos (2), madre (3), padre (2), primos (2) y tíos (2). Los que reportaron antecedentes familiares de anemia y problemas renales las concentraciones de aluminio no presentaron diferencia significativa en relación a los que no lo refirieron.

Al indagar por algunos de los signos y síntomas presentados durante el tratamiento con hemodiálisis se encontró que el 33,3% (21) de los pacientes manifestaron presentar dolor óseo principalmente en las articulaciones, cadera, hombros, manos y rodillas; el 27% (17) refirieron dificultad para caminar por los dolores articulares y cansancio generalizado y el 30,2% (19) refirió trastornos de la memoria durante el tiempo que llevaban en tratamiento con diálisis. Las concentraciones de aluminio en los pacientes que refirieron trastornos de memoria (27,8 µg/L), dificultad para hablar (39,8 µg/L) y para la marcha (29,8 µg/L) fueron mayores a los que no manifestaron estos signos o síntomas (25,9 µg/L, 26,1 µg/L y 25,3 µg/L, respectivamente).

Con relación a las cirugías con implantes metálicos, el 6,3% reportó que le habían realizado este tipo de cirugías principalmente en brazo, pierna y rótula, encontrándose concentraciones de aluminio entre 17,0 µg/L a 39,4 µg/L (media=29,3 µg/L, DE=10,4).

#### 4.1.4. Hábitos alimentarios y estilos de vida

En la **tabla 5** se describe el consumo de algunos alimentos, suplementos y medicamentos que pueden estar relacionados con la ingesta de aluminio en la dieta.

Entre los pacientes que refirieron el consumo café se encontraron concentraciones promedio de aluminio en suero pre-HD de 26,4 µg/L (11,9 y 49,2 µg/L, DE=7,7), en suero post-HD de 21,7 µg/L (9,6 y 40,9 µg/L, DE=6,7); los que consumían té las concentraciones de aluminio en suero pre-HD fueron de 30,3 µg/L vs. 25,8 µg/L en los que no consumían té en su dieta, en los que consumían antiácidos se encontraron concentraciones de aluminio en suero pre-HD mayores a los que no tomaban este medicamento (31,4 µg/L vs. 25,8 µg/L) respectivamente, como se describió en los que tomaban hidróxido de aluminio considerando que son los mismos pacientes los que refirieron esta variable.

Los pacientes que manifestaron el consumo de suplementos minerales diariamente presentaron concentraciones de aluminio en suero pre-HD entre 11,9 y 39,4 µg/L (media=26,1 µg/L, DE=9,3), en suero post-HD entre 11,0 y 32,3 µg/L (media=22,0 µg/L, DE=7,5). Con relación al consumo de agua de una a tres veces por día, las concentraciones de aluminio en suero pre-HD fueron entre 11,2 µg/L y 40,7 µg/L (media=6,1 µg/L, DE=7,0), suero post-HD entre 9,6 µg/L y 35,5 µg/L (media=21,5 µg/L, DE=6,1); entre estos el 60,5% (23) era agua del acueducto las concentraciones de suero pre-HD fueron entre 11,2 µg/L y 39,4 µg/L (media=25,7 µg/L, DE=6,9) en suero post-HD entre 9,6 µg/L y 35,5 µg/L (media=20,9 µg/L, DE=6,1) y 39,5% (15) agua envasada, las concentraciones de suero pre-HD fueron entre 11,2 µg/L y 40,7 µg/L (media=26,1 µg/L, DE=7,0) en suero post-HD entre 9,6 µg/L y 35,5 µg/L (media=21,5 µg/L, DE=6,1).

**Tabla 5. Hábitos alimentarios de los pacientes con hemodiálisis, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Consumo de Café</b>		
Sí	54	85,7
No	9	14,3
<b>Consumo de Té</b>		
Sí	10	15,9
No	53	84,1
<b>Consumo Antiácidos</b>		
Sí	8	12,7
No	55	87,3
<b>Suplementos minerales</b>		
Sí	9	14,3
No	54	85,7
<b>Consumo agua</b>		
Sí	38	60,3
No	25	39,7

**Fuente:** Encuesta aplicada a los pacientes en hemodiálisis – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008

Con respecto a los estilos de vida en la **tabla 6**, se muestran algunas de estas variables, se encontró que el 4,8% de los pacientes manifestaron fumar de uno a 10 cigarrillos al día, las concentraciones promedio de aluminio en estos pacientes fueron de 35,1  $\mu\text{g/L}$  valores muy superiores a los que se encontraron en los pacientes que no refirieron esta condición 26,0  $\mu\text{g/L}$ .

Al preguntar sobre el uso de utensilios de aluminio para la preparación de los alimentos el 95,2% (60) de los pacientes refirieron su uso, de estos el 49,2% (31) manifestaron dejar los alimentos en estos utensilios, entre 1 y 4 horas (45,2%) y entre 5 y 8 horas (54,8%), las concentraciones promedio de aluminio en suero fueron de 27,3  $\mu\text{g/L}$  en aquellos pacientes que refirieron su uso y de 25,8  $\mu\text{g/L}$  en los que no los usaron.

**Tabla 6. Estilos de vida de los pacientes con hemodiálisis, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Fuma</b>		
Sí	3	4,8
No	60	95,2
<b>Consume alcohol</b>		
Sí	9	14,3
No	54	85,7
<b>Usa antitranspirantes</b>		
Sí	34	54,0
No	29	46,0
<b>Prepara alimentos utensilios de aluminio</b>		
Sí	60	95,2
No	3	4,8
<b>Deja los alimentos en utensilios de aluminio</b>		
Sí	31	49,2
No	32	50,8

**Fuente:** Encuesta aplicada a los pacientes en hemodiálisis – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008

#### **4.1.5. Análisis de laboratorio**

##### **4.1.5.1. Concentraciones de aluminio en suero**

A todos los pacientes se les hizo determinación de concentraciones de aluminio en muestras de suero pre-HD, antes del inicio de la sesión de tratamiento con hemodiálisis y se encontró un rango entre 11,2 y 49,2 µg/L (media=26,5 µg/L, mediana=26,2 µg/L y DE=8,03). Igualmente, se realizó determinación de aluminio en suero post-HD, una vez terminada la sesión de tratamiento con hemodiálisis, encontrándose un rango de 9,6 a 40,9 µg/L (media=21,8 µg/L, mediana=22,1 µg/L y DE=6,9).

Los hombres presentaron concentraciones de aluminio en suero entre 11,2 y 44,7 µg/L (media=28,2 µg/L, mediana 27,9 µg/L y DE=7,8) y las mujeres entre 11,9 y 49,2 µg/L (media=23,9 µg/L, mediana 23,5 µg/L y DE=7,7).

##### **4.1.5.2. Exámenes paraclínicos**

Con relación a los exámenes paraclínicos se consideraron las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH), calcio, fósforo y albúmina. En los 62 pacientes a los que se les realizó la determinación de PTH en sangre, se encontraron valores promedio de 495,6 pg/mL (rango=2,3 a 1900,0 pg/mL, mediana 297,0 pg/mL, DE=488,2). En tres (3) pacientes se hallaron concentraciones de PTH por debajo de límite inferior de referencia (15 a 72 pg/mL) y 51 pacientes por encima del valor de referencia.

La concentración promedio de aluminio en suero pre-HD, encontrado en los tres (3) pacientes con valores de PTH por debajo 15 pg/mL fue de 19,3 µg/L, en los ocho (8) que presentaron valores de PTH en el rango normal fue de



26,4  $\mu\text{g/L}$  y en los 51 con valores de PTH por encima de 72  $\text{pg/mL}$  fue de 27,1  $\mu\text{g/L}$ .

Para calcio sérico se encontraron valores entre 7,92  $\text{mg/dL}$  y 11,37  $\text{mg/dL}$  (media=9,5, mediana=9,4, DE=0,7), cinco pacientes presentaron concentraciones por debajo del valor de referencia en individuos aparentemente sanos (8,4-10,2  $\text{mg/dL}$ ) y once con valores de calcio en suero por encima de este valor.

La concentración promedio de aluminio en suero pre-HD, encontrado en los cinco (5) pacientes con concentraciones de calcio por debajo 8,4  $\text{mg/dL}$  fue de 29,9  $\mu\text{g/L}$ , en los 47 pacientes que presentaron valores de calcio en el rango normal fue de 25,2  $\mu\text{g/L}$  y en los 11 pacientes con valores de calcio por encima de 10,2  $\text{mg/dL}$  fue de 30,7  $\mu\text{g/L}$ .

En la determinación de fósforo sérico se hallaron concentraciones entre 2,48  $\text{mg/dL}$  y 10,6  $\text{mg/dL}$  (media=5,4  $\text{mg/dL}$ , mediana=5,4, DE=1,5). Dos pacientes presentaron valores por debajo de los de referencia (2,7-4,5  $\text{mg/dL}$ ) y 45 pacientes con concentraciones de fósforo por encima de este valor.

La concentración promedio de aluminio en suero pre-HD, encontrado en los dos (2) pacientes con fósforo por debajo 2,7  $\text{mg/dL}$  fue de 30,3  $\mu\text{g/L}$ , en los 16 pacientes que presentaron valores de fósforo en el rango normal fue de 25,1  $\mu\text{g/L}$  y en los 45 pacientes con fósforo por encima de 4,5  $\text{mg/dL}$ , la concentración promedio de aluminio fue de 26,8  $\mu\text{g/L}$ .

El 96,7% de los 61 pacientes a los que se les realizó albúmina sérica, presentaron concentraciones entre 3,5 y 4,59  $\text{g/dL}$  (media 4,0  $\text{g/dL}$ ), sólo dos

pacientes presentaron valores por debajo del valor de referencia de albúmina en individuos aparentemente sanos (3,5-5,0 g/dL).

Al analizar la concentración promedio de aluminio en suero pre-HD, encontrado en los dos (2) pacientes con valores de albúmina por debajo 3,5 g/dL fue de 31,1 µg/L y en los 59 pacientes que presentaron valores de albúmina en el rango normal fue de 26,4 µg/L.

#### **4.1.6. Diferencia de medias de las concentraciones de aluminio en suero pre-HD de los pacientes y todas las variables**

En la **tabla 7**, se describen las diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en suero pre-HD y algunas variables.

No se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en suero pre-HD y la edad ( $p=0,62$ ), estado civil ( $p=0,33$ ), nivel educativo ( $p=0,61$ ), situación laboral ( $p=0,13$ ), tiempo de tratamiento con hemodiálisis ( $p=0,64$ ), número de sesiones de hemodiálisis a la semana ( $p=0,29$ ), tiempo en horas por sesión ( $p=0,29$ ). La **tabla 8**, muestra las variables relacionadas con antecedentes clínicos familiares, signos o síntomas presentados durante el tratamiento con hemodiálisis, hábitos alimentarios y algunos estilos de vida que no presentaron diferencias significativas con respecto a las concentraciones de aluminio en suero pre-HD.

**Tabla 7. Diferencia de medias significativas con relación a las concentraciones de aluminio en suero pre-HD de pacientes con hemodiálisis, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Medias Aluminio suero Pre-HD (µg/L)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>Unidad Renal</b>			
1	30,51		
2	24,53	5,58	0,018
<b>Género</b>			
Hombres	28,21		
Mujeres	23,95	5,60	0,017
<b>Ha tomado Hidróxido de Aluminio - Antiácidos</b>			
Sí	31,40		
No	25,81	4,13	0,04
<b>Fumar</b>			
Sí	35,1		
No	26,0	4,40	0,03

**Fuente:** Encuesta aplicada a los pacientes en hemodiálisis – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008

**Tabla 8. Diferencia de medias no significativas entre algunas variables y concentraciones de aluminio en suero pre-HD de pacientes con hemodiálisis, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Medias Aluminio suero Pre-HD (µg/L)</b>	<b>χ<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>Enfermedades neurodegenerativas</b>			
Sí	49,20		
No	26,15	2,90	0,08
<b>Anemia</b>			
Sí	22,70		
No	27,00	1,83	0,17
<b>Osteoporosis</b>			
Sí	28,33		
No	26,33	0,71	0,39
<b>Problemas renales</b>			
Sí	25,6		
No	26,7	0,01	0,99
<b>Dolores óseos</b>			
Sí	25,8		
No	26,8	0,21	0,64
<b>Trastornos de memoria</b>			
Sí	27,7		
No	25,9	0,12	0,71
<b>Dificultad para hablar</b>			
Sí	39,7		
No	26,0	3,25	0,07
<b>Dificultad para caminar</b>			
Sí	29,8		
No	25,3	3,48	0,06
<b>Consumo de té</b>			
Sí	30,3		
No	25,8	3,79	0,05
<b>Consumo de café</b>			
Sí	26,3		
No	27,3	0,09	0,75
<b>Consumo de alcohol</b>			
Sí	27,7		
No	26,3	0,30	0,58
<b>Uso de antitranspirantes</b>			
Sí	25,6		
No	27,5	1,32	0,24
<b>Uso utensilios Aluminio</b>			
Sí	25,9		
No	37,4	3,38	0,06
<b>Almacenar alimentos en recipientes de aluminio</b>			
Sí	27,2		
No	25,7	1,79	0,18

**Fuente:** Encuesta aplicada a los pacientes en hemodiálisis – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008

Con relación a los exámenes paraclínicos, al seleccionar los pacientes que presentaron valores de PTH por debajo o por encima de (15-72 pg/mL), considerando valor de referencia en individuos adultos sanos, no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio entre estos pacientes y los que presentaban la PTH dentro de los rangos normales ( $p=0,59$ ).

Se pudo observar que los pacientes que presentaron calcemia por debajo o por encima de (8,4-10,2 mg/dL), valor de referencia en individuos adultos sanos, no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio entre estos pacientes y los que presentaban el calcio dentro de los rangos normales ( $p=0,06$ ).

Los pacientes que presentaron fósforo sérico por debajo o por encima del valor de referencia en individuos aparentemente sanos (2,7-4,5 mg/dL), no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio entre estos pacientes y los que presentaban el fósforo dentro de los rangos normales ( $p=0,3$ ). Así mismo, al analizar los datos de los pacientes que presentaron valores de albúmina sérica por debajo de 3,5 g/dL, considerado valor de referencia en individuos aparentemente sanos (3,5-5,0 g/dL), no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio entre estos pacientes y los que presentaban la albúmina dentro de los rangos normales ( $p=0,3$ ).

#### **4.1.7. Análisis estratificado**

Al realizar el análisis estratificado por el método de Mantel y Haenszel, en los pacientes en hemodiálisis, no se encontraron diferencias significativas entre los que presentaban concentraciones de aluminio en suero pre-HD mayores a 14  $\mu\text{g/L}$  y los que tenían concentraciones menores a este valor, por unidad

renal ( $p=0,3$ ), género ( $p=0,7$ ), estado civil ( $p=0,3$ ), nivel educativo ( $p=0,4$ ), situación laboral estar activo o no laboralmente ( $p=0,8$ ), tiempo de tratamiento con hemodiálisis ( $p=0,9$ ), número de sesiones de hemodiálisis a la semana ( $p=0,8$ ), tiempo en horas por sesión ( $p=0,9$ ), porcentaje de cumplimiento en el tratamiento ( $p=0,9$ ) y el tipo de medicamento que tomaban durante el tratamiento con hemodiálisis ( $p>0,05$ ).

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes que refirieron tomar hidróxido de aluminio en los últimos tres meses y las categorías de aluminio menores o iguales a  $14 \mu\text{g/L}$  y los que presentaban concentraciones mayores a  $14 \mu\text{g/L}$  ( $p=0,5$ ).

En cuanto a antecedentes clínicos familiares y signos y síntomas referidos durante el tratamiento con hemodiálisis, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que mostraron concentraciones de aluminio en suero pre-HD menores o iguales a  $14 \mu\text{g/L}$  y los que presentaban concentraciones mayores a  $14 \mu\text{g/L}$  y referir o no enfermedades neurodegenerativas ( $p=0,8$ ), anemia ( $p=0,07$ ), osteoporosis ( $p=0,6$ ), problemas renales ( $p=0,2$ ); dolores óseos ( $p=0,6$ ), trastornos de memoria ( $p=0,5$ ), dificultad para hablar ( $p=0,7$ ), dificultad para caminar ( $p=0,3$ ) o el haber tenido algún tipo de cirugía ortopédica con implantes metálicos ( $p=0,7$ ).

No se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en suero de los pacientes que presentaban concentraciones de aluminio en suero menores o iguales a  $14 \mu\text{g/L}$  y mayores de este valor y los que consumían o no té ( $p=0,5$ ), café ( $p=0,1$ ), antiácidos ( $p=0,5$ ), suplementos minerales ( $p=0,1$ ) y de agua ( $p=0,7$ ). Tampoco hubo diferencia significativa entre los que ingerían o no alcohol ( $p=0,5$ ), fumaban ( $p=0,7$ ), reportaron uso de antitranspirantes ( $p=0,9$ ), emplear utensilios de aluminio para preparar los

alimentos ( $p=0,7$ ), guardar o no los alimentos en recipientes de aluminio ( $p=0,9$ ) y el tiempo que dejaban los alimentos en los utensilios de aluminio ( $p=0,3$ ).

## **4.2. Individuos aparentemente sanos**

### **4.2.1. Características sociodemográficas**

Participaron en el estudio 20 individuos aparentemente sanos, del Instituto Nacional de Salud. El 50,0% eran hombres (10) y el 50,0% (10) mujeres. La edad estaba comprendida entre 24 y 73 años (media=42,4, DE=13,6) años para ambos géneros; entre los hombres el rango era de 24 a 73 años (media=42,8 años, mediana=42,5 años y DE=14,1) y entre mujeres el rango estaba entre 26 a 58 años (media=42,1 años, mediana=47,5 años y DE=13,8). En la **tabla 9** se muestran algunas características sociodemográficas de los individuos aparentemente sanos participantes en el estudio.

Las actividades ocupacionales reportadas por los individuos aparentemente sanos participantes fueron; auxiliares de laboratorio (2), analistas de laboratorio (12), secretarias y asesores administrativos (6).

**Tabla 9. Características sociodemográficas de los individuos aparentemente sanos, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Total individuos aparentemente sanos</b>		
Grupo 1	6	30,0
Grupo 2	13	65,0
Grupo 3	1	5,0
<b>Edad</b>		
20-35	7	35,0
36-50	8	40,0
51-65	4	20,0
66-80	1	5,0
<b>Genero</b>		
Hombres	10	50,0
Mujeres	10	50,0
<b>Estado civil</b>		
Casado	8	40,0
Soltero	9	45,0
Divorciado	1	5,0
Unión libre	2	10,0
<b>Nivel educativo</b>		
Secundaria	3	15,0
Superior	17	85,0
<b>Situación laboral</b>		
Activo	20	100,0

**Fuente:** Encuesta aplicada a los individuos aparentemente sanos – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008



#### **4.2.2. Información relacionada con aspectos clínicos**

Con relación a los antecedentes clínicos familiares, ninguno de los individuos aparentemente sanos refirió algún tipo de enfermedad neurodegenerativa ni anemia. El 25,0% (5) reportó problemas de osteoporosis como antecedentes familiares en abuela (1), hermana (1), madre (2) y tía materna (1); el 30,0% (6) reportó antecedentes de problemas renales en la madre (3), el abuelo (1) y tíos maternos (2). Sin embargo, las concentraciones de aluminio en los individuos aparentemente sanos que refirieron algún tipo de antecedente familiar no fueron mayores a aquellos que no reportaron ningún antecedente clínico.

Sólo el 30,0% de los individuos aparentemente sanos refirieron presentar algún signo o síntoma generales en el último mes entre estos cefalea, dolor de garganta, conjuntivitis, gastritis, colon irritable y cálculos renales entre otros. Tres (3) de los participantes manifestaron que se le habían realizado cirugías con implantes metálicos, en quienes las concentraciones de aluminio fueron en promedio de 5,2 µg/L (<LD y 8,09 µg/L, DE=3,05).

Se revisaron los medicamentos reportados por los individuos aparentemente sanos con el fin de establecer si alguno de estos contenían aluminio, sólo cuatro reportaron el consumo de algún tipo de medicamento para el tratamiento de las manifestaciones descritas previamente, entre los que se encontraron medicamentos para el control de la hipertensión, úlceras pépticas y analgésicos.

El 20,0% (4) de los individuos reportó el consumo de hidróxido de aluminio en los últimos 3 meses y un (1) participante manifestó su consumo como medicamento de rutina diariamente. Las concentraciones promedio de aluminio séricas encontradas en estos individuos fue de 13,9 µg/L (rango 9,9

a 17,2 µg/L, DE=3,2) superiores a las concentraciones de aluminio presentadas por los que no tomaban este tipo de medicamento 6,6 µg/L (rango <LD a 15,3 µg/L, DE=3,2).

Las concentraciones de aluminio en suero de los individuos que refirieron el consumo de hidróxido de aluminio de forma esporádica fueron menores (12,7 µg/L) a las concentraciones de aluminio en suero del individuo que refirió su consumo diario (17,2 µg/L).

#### **4.2.3. Hábitos alimentarios y estilos de vida**

En la **tabla 10** se describe el consumo de algunos alimentos, suplementos y medicamentos que pueden estar relacionados con la ingesta de aluminio en la dieta.

Los participantes que refirieron el consumo de antiácidos presentaron concentraciones de aluminio en suero mayores que los que no tomaban este medicamento (13,9 µg/L vs. 6,6 µg/L) respectivamente. Es importante anotar que los que reportaron el hidróxido de aluminio como medicamento son los mismos que informaron el consumo de este como antiácido en los últimos tres meses. Las concentraciones de aluminio en suero encontradas en los individuos que reportaron el consumo de café, té, suplementos minerales y de agua en su dieta diaria, no presentaron diferencias significativas con relación a los que no refirieron estas variables.

**Tabla 10. Hábitos alimentarios de los individuos aparentemente sanos, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Consumo de Café</b>		
Sí	19	95,0
No	1	5,0
<b>Consumo de Té</b>		
Sí	8	40,0
No	12	60,0
<b>Consumo Antiácidos</b>		
Sí	4	20,0
No	16	80,0
<b>Suplementos minerales</b>		
Sí	2	10,0
No	18	90,0
<b>Consumo agua</b>		
Sí	17	85,0
No	3	15,0

**Fuente:** Encuesta aplicada a los individuos aparentemente sanos – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008

Con respecto a los estilos de vida se pudo observar que solo un individuo fumaba 5 cigarrillos al día, el 75,0% usaba antitranspirantes, el 25,0% consumía alcohol. Al preguntar sobre el uso de utensilios de aluminio para la preparación de los alimentos el 85,0% (17) refirieron su uso, de estos el 55,0% (11) manifestaron dejar los alimentos entre 1 y 4 horas (9,1%), entre 5 y 8 horas (27,3%) y más de 9 horas (63,6%).

Se pudo observar que las concentraciones promedio de aluminio en los que refirieron usar antitranspirantes (8,6 µg/L), consumo de alcohol (8,3 µg/L), emplear utensilios de aluminio para preparar los alimentos y que dejaban los alimentos en estos recipientes (8,5 µg/L) valor mayor a los que no refirieron el uso de antitranspirantes (6,3 µg/L), no tomaban alcohol (7,9 µg/L) y no empleaban utensilios de aluminio para preparar los alimentos (5,3 µg/L).

#### **4.2.4. Análisis de laboratorio**

##### **4.2.4.1. Concentraciones de aluminio en suero**

Al igual que para los pacientes en hemodiálisis las determinaciones de aluminio en suero se realizaron a todos los individuos aparentemente sanos, encontrando concentraciones promedio de 8,05 µg/L (<LD a 17,2 µg/L, mediana=6,27 µg/L y DE=4,31).

Los hombres presentaron concentraciones de aluminio en suero entre <LD y 17,2 µg/L (media=6,8 µg/L, mediana 5,8 µg/L y DE=4,3) y en las mujeres se hallaron concentraciones de aluminio en suero entre 3,8 y 15,6 µg/L (media=9,2 µg/L, mediana 8,5 µg/L y DE=4,1).

#### 4.2.4.2. Exámenes paraclínicos

Con relación a los exámenes paraclínicos al igual que a los pacientes en hemodiálisis se les determinó las concentraciones de PTH, calcio, fósforo y albúmina sérica. El 95% (19) de los participantes presentaron valores de PTH dentro de los rangos normales (15-72 pg/mL), con un promedio de 29,5 pg/mL y un rango entre 15,6 a 69,4 pg/mL, sólo un individuo mostró valores de PTH por encima del valor de referencia (115,2 pg/mL).

La concentración promedio de aluminio en suero, encontrado en los individuos que presentaron la concentración de PTH en el rango normal fue de 7,8 µg/L y en el individuo con la concentración de PTH por encima de 72 pg/mL fue de 11,4 µg/L.

Para la calcemia se encontraron valores entre 9,19 mg/dL a 10,46 mg/dL (media=9,85, mediana=9,85, DE=0,3). Dos (2) presentaron concentraciones de calcio por encima del valor de referencia (8,4-10,2 mg/dL).

La concentración promedio de aluminio en suero, encontrado en los individuos con concentración de calcemia en el rango normal fue de 8,62 µg/L y en las dos personas con la concentración de calcio por encima de 10,2 mg/dL fue <LD.

Todos los participantes mostraron concentraciones de fósforo dentro de los valores de referencia (2,7-4,5 mg/dL), las concentraciones se encontraban entre 2,74 mg/dL y 4,12 mg/dL (media=3,44 mg/dL, mediana=3,39, DE=0,41). Igualmente, las concentraciones de albúmina fueron normales con una media=4,66 g/dL (3,67 g/dL y 5,03 g/dL, mediana=4,73, DE=0,29).

#### **4.2.5. Diferencia de medias de las concentraciones de aluminio en suero de los individuos aparentemente sanos y todas las variables**

Se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en suero de los individuos aparentemente sanos y haber tomado hidróxido de aluminio en los últimos tres meses  $X^2=7,54$ , ( $p=0,006$ ), o referido como consumo de antiácidos.

No se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en suero y la edad ( $p=0,42$ ), género ( $p=0,12$ ), estado civil ( $p=0,84$ ), nivel educativo ( $p=0,55$ ), situación laboral ( $p=0,33$ ). En la **tabla 11**, se describen las variables relacionadas con presentar o no antecedentes clínicos familiares, hábitos alimentarios y algunos estilos de vida que no presentaron diferencias significativas con respecto a las concentraciones de aluminio en suero.

Al seleccionar el individuo aparentemente sano que presentó valores de PTH en suero por encima de 72 pg/mL, considerado valor de referencia en individuos sanos (15-72 pg/mL), no se encontró diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio entre estos participante y los que presentaban valores de PTH dentro del rango normal ( $p=0,33$ ).

Los individuos que presentaron valores de calcemia por encima de 10,2 mg/dL, considerado valor de referencia en personas sanas (8,4-10,2 mg/dL), se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio entre estos participante y los que presentaban valores de calcio dentro del rango normal ( $p=0,027$ ).

**Tabla 11. Diferencia de medias no significativas entre algunas variables y las concentraciones de aluminio en suero de individuos aparentemente sanos, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Medias Aluminio suero Pre-HD (µg/L)</b>	<b>χ<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
<b>Osteoporosis</b>			
Sí	4,62		
No	9,20	6,22	0,06
<b>Problemas renales</b>			
Sí	7,12		
No	8,45	0,10	0,74
<b>Cx. implantes metálicos</b>			
Sí	5,25		
No	8,55	1,49	0,22
<b>Consumo de té</b>			
Sí	7,02		
No	8,74	1,17	0,27
<b>Consumo de café</b>			
Sí	7,65		
No	15,6	2,18	0,13
<b>Consumo de alcohol</b>			
Sí	8,27		
No	7,98	0,08	0,93
<b>Uso de antitranspirantes</b>			
Sí	8,63		
No	6,32	0,92	0,33
<b>Uso utensilios Aluminio</b>			
Sí	8,53		
No	5,35	1,24	0,26
<b>Almacenar alimentos en recipientes de aluminio</b>			
Sí	8,20		
No	7,88	0,01	0,93

**Fuente:** Encuesta aplicada a los individuos aparentemente sanos – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008

#### 4.2.6. Análisis estratificado

Al realizar el análisis estratificado por el método de Mantel y Haenszel en los individuos aparentemente sanos, se observaron diferencias significativas entre los que presentaron concentraciones de aluminio en suero mayores a 14 µg/L y los que tenían concentraciones menores a este valor y el haber tomado o no hidróxido de aluminio en los últimos tres meses ( $p=0,03$ ), o referido como consumo de antiácidos y los que consumían café ( $p=0,01$ ).

No se encontraron diferencias significativas entre los individuos que presentaron concentraciones de aluminio mayores a 14 µg/L y los que mostraron concentraciones menores a este valor, por edad ( $p=0,3$ ), género ( $p=0,5$ ), estado civil ( $p=0,8$ ), nivel educativo ( $p=0,3$ ) y los que refirieron el consumo de algún tipo de medicamento ( $p>0,05$ ) diferente al hidróxido de aluminio. Igualmente, en los que refirieron algún antecedente familiar como anemia, osteoporosis, problemas renales o el haber tenido algún tipo de cirugía ortopédica con implantes metálicos ( $p>0,05$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas entre los que consumían o no té ( $p=0,8$ ), suplementos minerales ( $p=0,5$ ), agua tanto de acueducto como envasada extra a la dieta ( $p=0,3$ ); ingerían o no alcohol ( $p=0,7$ ), fumaban ( $p=0,6$ ), usaban antitranspirantes ( $p=0,2$ ), empleaban utensilios de aluminio para preparar los alimentos ( $p=0,4$ ), almacenaban o no los alimentos en recipientes de aluminio ( $p=0,6$ ) y el tiempo que dejaban esos alimentos en los utensilios de aluminio ( $p=0,5$ ).

#### 4.3. Concentraciones de aluminio en agua

En la **tabla 12** se muestran los datos relacionados con la red de distribución de agua en cada unidad renal;



**Tabla 12. Variables relacionadas con la red de distribución de agua en las unidades renales participantes, Bogotá, 2008**

<b>Característica</b>	<b>Unidad Renal 1</b>	<b>Unidad Renal 2</b>
Número de tanques de almacenamiento de agua	1	2
Número de veces que hacen mantenimiento al tanque por año	2	4
Material de fabricación de la red de Distribución	Policloruro de vinilo (PVC)	Policloruro de vinilo (PVC)
La uniones de la red de distribución presentan uniones con soldaduras	No	No
Pre-tratamiento agua de la red de Distribución	Prefiltrado agua acueducto – tratamiento osmosis	Prefiltrado agua acueducto – tratamiento osmosis

**Fuente:** Encuesta aplicada planta de tratamiento de agua unidad renal – Grupo Salud Ambiental-SRNL, Instituto Nacional de Salud, 2008

### **4.3.1. Unidad renal 1**

#### **4.3.1.1. Agua de la red de distribución - acueducto**

Se realizaron determinaciones de concentraciones de aluminio en agua de la red de distribución (acueducto) que llega a la unidad renal encontrándose un valor promedio de 158,1 µg/L (mediana=152,6 µg/L, DE=8,4).

En esta unidad renal se tomó una segunda muestra antes del tratamiento con ósmosis inversa a la cual le realizaban un pre-tratamiento con un filtro multimedia, el agua pasaba por un suavizador, por un filtro de carbón activado y filtros de arena, la concentración de aluminio encontrada en esta muestra de agua pre-ósmosis fue en promedio de 81,4 µg/L (mediana=85,0 µg/L, DE=10,6).

#### **4.3.1.2. Agua post-ósmosis inversa - agua para diálisis**

La concentración promedio de aluminio encontrada en el agua tomada después del proceso con ósmosis inversa (agua post-osmosis) -agua empleada para preparar el concentrado de diálisis y que se pone en contacto con los pacientes en tratamiento con hemodiálisis-, fue de de 1,2 µg/L (mediana=1,15 µg/L, DE=0,24).

### **4.3.2. Unidad renal 2**

#### **4.3.2.1. Agua de la red de distribución - acueducto**

En la segunda unidad renal se encontraron concentraciones promedio de aluminio en agua de la red de distribución de 149,6 µg/L (mediana=149,8 µg/L, DE=3,8).

#### **4.3.2.2. Agua post-ósmosis inversa – agua para diálisis**

En esta unidad renal se tomaron dos (2) muestras en la etapa del proceso de ósmosis, una rotulada como muestra de agua de ósmosis y la segunda muestra como agua post-ósmosis. Las dos (2) muestras presentaron concentraciones de aluminio menores al límite de detección del método (<LD).

## 5. **DISCUSION**

El aluminio puede entrar al organismo a través de alimentos, medicamentos y agua potable. Hace dos décadas las soluciones de diálisis junto con los medicamentos con contenido de aluminio, fueron las principales fuentes de exposición al aluminio en los pacientes con insuficiencia renal crónica ya que éstos, tienen elevado riesgo de acumulación de metales como consecuencia de la disfunción renal que es la vía de eliminación de muchos de ellos (34,39,41,81).

Existen muchas evidencias que demuestran que a pesar de los avances en los procedimientos de diálisis, aún hay un riesgo real de exposición al aluminio (28). Los pacientes con falla renal crónica sometidos a diálisis por tiempo prolongado presentan concentraciones de aluminio en suero y hueso elevados. La toxicidad se manifiesta en pacientes que son incapaces de excretar el aluminio de la dieta (76).

Al analizar las variables sociodemográficas y del proceso de hemodiálisis consideradas en este estudio, se observó que la edad, el género, la situación laboral y estado civil no son factores de riesgo significativos relacionados con las concentraciones de aluminio en suero de los pacientes en tratamiento crónico con hemodiálisis en relación a las características de la población general. No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en suero pre-HD de los pacientes y las características sociodemográficas y algunas variables relacionadas con el tratamiento de hemodiálisis entre estas los pacientes que llevaban más tiempo en hemodiálisis. ( $p>0,05$ ); resultados que concuerdan con estudios realizados en personas con un factor de riesgo de exposición a aluminio comparado con la población general, donde no encontraron relación entre las

concentraciones de aluminio en suero y edad, tiempo en diálisis y concentraciones de hormona paratiroidea (33,73).

Se encontraron diferencias significativas de concentraciones de aluminio en suero pre-HD de los pacientes por género ( $p=0,01$ ), es interesante notar que los hombres presentaron concentraciones promedio de aluminio en suero más altos que las mujeres, lo cual podría ser explicado por que los ocho pacientes que refirieron el consumo de antiácidos todos eran hombres, los cuales tomaban hidróxido de aluminio como antiácido de manera rutinaria, esto podría sugerir que el consumo de medicamentos con contenido de aluminio, pueden estar contribuyendo a la incorporación del aluminio a través de la absorción gastrointestinal del antiácido, pudiendo incrementar los depósitos de aluminio en hueso y por ende las concentraciones de aluminio en suero (9,86,87,90). Los anteriores hallazgos podrían ser explicado más que por la diferencia de géneros es por factores externos como el consumo de hidróxido de aluminio ya que al realizar el análisis estratificado por Mantel y Haenszel no se encontraron diferencias significativas entre los que presentaron valores mayores de 14  $\mu\text{g/L}$  y los que estaban por debajo de este valor ( $p=0,7$ ).

El grupo de individuos aparentemente sanos, al igual que los pacientes en tratamiento con hemodiálisis las variables sociodemográficas no mostraron ser relevantes en las concentraciones de aluminio en suero halladas, no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en suero y edad, género, estado civil, nivel educativo y situación laboral ( $p>0,05$ ). Resultados que concuerdan con estudios en población general reportados en la literatura (33).

En los individuos aparentemente sanos al igual que en los pacientes, se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio y

haber tomado hidróxido de aluminio en los últimos tres meses ( $p=0,006$ ). Es interesante notar que a diferencia de los pacientes las mujeres presentaron concentraciones promedio de aluminio en suero más altas que los hombres lo cual podría ser explicado por que de los 4 participantes que refirieron el consumo de antiácidos, el 75% (3), eran mujeres (14,6  $\mu\text{g/L}$ ), las cuales tomaban hidróxido de aluminio como antiácido y sólo un hombre (17,2  $\mu\text{g/L}$ ), sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio y género ( $p=0,1$ ), esto sugiere que la diferencia significativa encontrada es dada por fuentes externas independientemente del género.

Igualmente, se pudo observar que hay valores por encima del valor de referencia (2,0 a 14,0  $\mu\text{g/L}$ ), en personas adultas “normalmente sanas”, lo que se puede explicar por que estas personas refirieron el consumo de antiácidos con contenido de aluminio. Al analizar los resultados por género a diferencia de los pacientes, las concentraciones de aluminio fueron más altas en mujeres (9,2  $\mu\text{g/L}$ ) que en hombres (6,8  $\mu\text{g/L}$ ), lo que puede ser debido a que en el caso de los individuos aparentemente sanos estos fueron las que refirieron su consumo, lo cual confirma la absorción gastrointestinal del hidróxido de aluminio (90). Así mismo, corrobora lo hallado en los pacientes, donde no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de aluminio por género, al realizar el análisis estratificado por Mantel y Haenszel, sino que la diferencia de medias en las concentraciones de aluminio en suero por género era más debidos al consumo de hidróxido de aluminio como fuente externa.

Con relación al proceso de hemodiálisis, al revisar si entre los medicamentos administrados a los pacientes habían algunos con contenido de aluminio se encontró que la mayoría de ellos era suministrados para el control de efectos en salud propios de las condiciones fisiológicas de los pacientes, sólo un

paciente (1,6%), refirió el consumo de hidróxido de aluminio como medicamento rutinario, este paciente se encontraba entre los ocho que reportaron el consumo de antiácidos en los últimos tres meses. Es interesante notar que el paciente que refirió el consumo del medicamento de forma rutinaria presentó valores de aluminio en suero (36,8 µg/L) más altos en relación a los otros pacientes que refirieron haberlo consumido en los últimos tres meses de forma esporádica (30,6 µg/L). Se encontraron diferencias significativas ( $p=0,04$ ) entre los pacientes que refirieron haber tomado hidróxido de aluminio en los últimos tres meses y los que no, lo que podría indicar que de una u otra forma este medicamento estaría aportando este metal vía oral como se describió previamente (9,86).

Estos resultados son muy similares a los estudios realizados en Bélgica e Inglaterra en pacientes en hemodiálisis y a quienes le suministraban hidróxido de aluminio como quelante de fosfatos, los cuales presentaron concentraciones de aluminio en suero  $>30$  µg/L (27,89); y al estudio realizado en Caracas donde reportaron concentraciones promedio de aluminio en suero de 34 µg/L de 27 pacientes en hemodiálisis, encontrando una relación entre las concentraciones de aluminio en suero de los pacientes y el consumo de antiácidos a base de hidróxido de aluminio (70).

Es importante destacar que entre otros medicamentos suministrados a los pacientes se encontraba el hierro parenteral o suplementos de hierro, lo cual puede estar contribuyendo a reducir significativamente las concentraciones de aluminio en suero, ya que el hierro desplaza el aluminio de la transferrina, acelera su salida del torrente sanguíneo ya que el hierro tiene mayor afinidad por la desferrioxamina que el aluminio, cuando esta es suministrada como quelante (9,19,50,51,55,57,79,85,87,93).

Al igual que en los pacientes, el 20% de los individuos aparentemente sanos que refirieron el consumo de hidróxido de aluminio en los últimos tres meses, las concentraciones promedio de aluminio fueron mayores (13,9 µg/L) en estos sujetos que en los que no lo tomaban (6,6 µg/L), presentando diferencias significativas ( $p=0,006$ ); lo cual podría ser explicado por que el hidróxido de aluminio es una de las fuentes exógenas más importantes para la población general con función renal normal, debido a que puede suponer un aumento en la incorporación de metal por absorción gastrointestinal (86), datos que concuerdan con un estudio realizado por Serrano *et al.* (1994), en España, encontraron que personas normales presentaban concentraciones de aluminio de  $18,2 \pm 13,5$  µg/L que se elevaban por la ingesta de hidróxido de aluminio (82).

Con respecto a los aspectos clínicos, no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en suero de los pacientes y el haber presentado o no algún tipo de antecedente clínico familiar como enfermedades neurodegenerativas, osteoporosis, anemia y problemas renales, sin embargo, el paciente que refirió presentar el cuadro de enfermedad neurodegenerativa, las concentraciones de aluminio fueron muy superiores (49,2 µg/L) en comparación a la media de las concentraciones de aluminio en suero de los otros pacientes (26,2 µg/L). Lo que se ha reportado en la literatura es que normalmente el ser humano no absorbe grandes cantidades del aluminio ingerido, sin embargo, si la concentración es muy alta, atraviesa la pared intestinal pasando al torrente sanguíneo y se han encontrado bajas concentraciones en cerebro en casos de sobrecarga de aluminio, ocasionando efectos acumulativos como enfermedades neurológicas y se considera asociado a la enfermedad de Alzheimer (2,5,9), la cual produce un proceso degenerativo de la corteza cerebral que conduce a la demencia (2,9,46,85). El estudio de Suay y Ballester (2002), reportó que el riesgo de enfermedad de Alzheimer era 1,5 veces mayor en los



distritos donde la concentración media de aluminio en agua de bebida excedía 0,11 mg/L (86).

No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en suero y los pacientes que refirieron signos y síntomas como dolores óseos, dificultada para la marcha, trastornos de memoria entre otros, durante el tratamiento con hemodiálisis, resultados similares a lo publicado en los estudios de Chu *et al.* (2007), Friesen *et al.* (2006) y Hellstrom *et al.* (2006), sin embargo, es interesante notar que aunque no había diferencia significativa entre las concentraciones de aluminio y presentar o no antecedentes familiares de alguna enfermedad de las descritas en los resultados y referir o no signos o síntomas durante el tratamiento con hemodiálisis, las concentraciones de aluminio eran más altas en aquellos pacientes que refirieron algún antecedente clínico familiar como enfermedad neurodegenerativa y osteoporosis; o alguno de los signos o síntomas referidos durante el tratamiento; datos similares a lo reportado en el estudio realizado por Vick y Jonson (1985); en pacientes con hemodiálisis donde encontraron relación entre las concentraciones de aluminio en suero y síntomas como dolor músculo esquelético, fracturas y dificultad vertebral (90).

Con relación a la información de aspectos clínicos, es interesante anotar que no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio y los individuos aparentemente sanos que refirieron algún tipo de antecedente clínico familiar como osteoporosis y problemas renales ( $p > 0,05$ ), lo que posiblemente podría explicar lo que se encontró en los pacientes donde aunque las concentraciones de aluminio halladas eran mayores en los que refirieron algún tipo de antecedente clínico familiar no eran significativas con relación a los que no refirieron ninguna patología.

Al comparar las concentraciones de aluminio en el suero de estos pacientes con el consumo de algunos alimentos, suplementos y medicamentos que pueden estar relacionados con la ingesta de aluminio en la dieta, no se encontraron diferencias significativas ( $p>0,05$ ), pero al igual que algunas variables descritas previamente las concentraciones de aluminio son mayores en los que refirieron el consumo de té y antiácidos.

Es interesante que todos los valores promedio de las concentraciones de aluminio en suero pre-HD presentados por los pacientes que consumían café, suplementos minerales y agua extra en su dieta se encontraban alrededor de 25,7 a 26,4  $\mu\text{g/L}$  y los que consumían té el valor promedio en concentraciones de aluminio en suero fue de 30,3  $\mu\text{g/L}$ , muy similar a los que tomaban antiácidos como el hidróxido de aluminio (31,4  $\mu\text{g/L}$ ), se puede ver la diferencia entre los que consumen té e hidróxido de aluminio y los que no lo consumen (25,8  $\mu\text{g/L}$ ), resultados similares a lo reportado en estudios internacionales, donde reportan que las hojas de té tienen altos contenidos aluminio y que la infusión presenta entre 10 y 100 veces más contenido del elemento (9,86,93). Sin embargo, los estudios que incluyen el té como fuente de exposición no han encontrado asociación, argumentándose que el aluminio contenido en las infusiones de té podrían no ser biodisponibles (86).

Con relación a las variables como consumo de alcohol y uso de antitranspirantes no hubo diferencia significativa en los valores de aluminio entre los que referían su uso o consumo y los que no lo hacían ( $p>0,05$ ), sin embargo, las concentraciones de aluminio fueron superiores entre los que ingerían alcohol. Con respecto a los antitranspirantes aunque estos contenido de aluminio en el estudio de Suay y Ballester (2002) reportaron que la absorción dérmica del metal es mínima (86). Hubo diferencia significativa ( $p=0,03$ ) entre los valores de aluminio en suero en los pacientes

con la condición de fumadores 35,1 µg/L y los no fumadores 26,0 µg/L, factor que podrían estar contribuyendo a la absorción del aluminio.

Se pudo observar que las concentraciones de aluminio en suero eran más altas en los pacientes que refirieron los utensilios de aluminio para preparar los alimentos, dejarlos en esos recipientes por un tiempo determinado (27,2 µg/L), que los que no lo hacían (25,7 µg/L). No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en los pacientes que lo hacían y los que no ( $p>005$ ); algunos trabajos han reportado el desprendimiento del aluminio de estos utensilios y el aporte a los individuos que consumen alimentos que han sido preparados y almacenados en ellos (9,28,56,86,93).

En los individuos aparentemente sanos al igual que en los pacientes no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio y el consumo de té, café, suplementos minerales, el consumo de alcohol, fumar, uso de antitranspirantes entre otros, sin embargo, es importante resaltar que las concentraciones de aluminio halladas fueron mayores en los que consumían alcohol, usaban antitranspirantes, utensilios de aluminio para cocinar y dejaban los alimentos en estos recipientes por un tiempo mayor a 4 horas, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura y podría explicar los resultados encontrados ya que el aluminio ingerido a partir de los alimentos, particularmente aquellos que contienen compuestos de aluminio como aditivos al igual que el proveniente del agua para consumo, representan la mayor fuente de exposición a este metal para la población general aparentemente sana (72,92).

Es interesante resaltar que a diferencia de los pacientes, los individuos aparentemente sanos que consumían té las concentraciones de aluminio fueron menores a los que no consumían té, sin embargo, hay que tener en

cuenta la condición fisiológica de los pacientes en hemodiálisis y las variaciones interindividuales de ingesta y metabolismo de absorción del metal vía gastrointestinal, igualmente es importante contemplar las diferentes fuentes de exposición y las características genéticas o antecedentes familiares de los individuos. La variabilidad individual fisiológica o metabólica pueden influir en la absorción, metabolismo y eliminación de los tóxicos en el organismo por orina (86).

Al analizar las concentraciones de aluminio en los pacientes en hemodiálisis en este estudio, se pudo observar que las concentraciones promedio halladas (26,5 µg/L), fueron muy inferiores a lo reportado en la literatura en pacientes en tratamiento con hemodiálisis (41,6 µg/L) valores considerados "normales" para estos pacientes (81). Althaman *et al.* (1999), reportaron concentraciones de aluminio de 55 µg/L en pacientes hemodializados (2). En otras investigaciones hallaron concentraciones de aluminio en pacientes en diálisis crónica sin toxicidad hasta 50 µg/L (57,76) y estudios realizados en Bélgica e Inglaterra en pacientes en hemodiálisis encontraron concentraciones de aluminio >30 µg/L (27,89).

Al comparar las concentraciones de aluminio en suero pre-HD de los pacientes con todas las variables, como se describió previamente sólo se encontraron diferencias significativas por género ( $p=0,01$ ) y los que tomaban o no hidróxido de aluminio ( $p=0,04$ ). Lo cual podría ser explicado ya que todos los pacientes que refirieron el consumo de hidróxido de aluminio eran hombres y presentaban concentraciones de aluminio, mayores a los que no lo consumían o lo hacían esporádicamente.

Aunque se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio en suero pre-HD de los pacientes en hemodiálisis entre las dos unidades renales, las concentraciones de aluminio en suero se encontraban

muy por debajo de las concentraciones reportados como promedio en este tipo de pacientes (2,57,76,82,89). Diferencias que podrían ser explicadas por las mismas concentraciones de aluminio halladas en el agua de cada unidad renal que de una u otra forma podrían estar aportando pequeñas concentraciones del metal al paciente a través del fluido de diálisis.

Sin embargo, es importante destacar que el promedio de las concentraciones de aluminio en estos pacientes son mucho más bajas a lo reportado en la literatura, lo cual podría ser explicado, por que a los pacientes no se les está suministrando quelantes de fosfatos con contenido de aluminio y por una buena calidad del agua empleada la cual presentó valores igualmente, muy inferiores al “valor de seguridad” establecido por la normatividad internacional (4) y aceptada para Colombia (55) para preparar el líquido de diálisis y que es puesta en contacto con los pacientes en tratamiento de hemodiálisis en las dos unidades renales estudiadas, lo cual puede garantizar la seguridad en el tratamiento, previniendo así, posibles efectos en salud por la transferencia del aluminio a partir del fluido de diálisis y por consiguiente la acumulación del metal en el organismo de estos pacientes. Como lo referencian algunos autores donde describen que si se quiere hacer un balance claramente negativo, para mantener concentraciones de aluminio en suero inferiores a 30-50  $\mu\text{g/L}$ , se debe mantener una concentración en el líquido de diálisis inferior a 5  $\mu\text{g/L}$  (12,72,81).

Considerando que la concentración de aluminio en pacientes en hemodiálisis depende principalmente del gradiente de aluminio difusible, el tipo de membrana de diálisis y el pH del dializado, entre todos estos factores, indudablemente el más importante es la concentración de aluminio en el fluido de diálisis. En estudios realizados en España en un período de 8 años en 5609 pacientes en hemodiálisis se encontraron concentraciones promedio de aluminio en suero de  $25,7 \pm 22,2 \mu\text{g/L}$  en pacientes en hemodiálisis,

considerando que sólo el 10-15% de este aluminio es ultrafiltrable, lo cual hace evidente que aluminio presente en el fluido de diálisis podría no exceder los 3 µg/L (28).

Como era de esperarse las concentraciones de aluminio en suero post-HD encontrados obedecían a una disminución después de la sesión de diálisis, datos soportados por lo referenciado en la literatura donde reportan que si un paciente está correctamente dializado, no ingiere quelantes del fósforo que contengan aluminio y siempre y cuando las concentraciones del aluminio en el agua de diálisis se mantenga inferior a 5 µg/L, sus concentraciones de aluminio sérico estarán por debajo de 40,0 µg/L (12,72,82).

Al analizar las concentraciones promedio 8,05 µg/L (<LD a 17,2 µg/L), de aluminio de los individuos aparentemente sanos se encontró que estas concentraciones, son muy similares y se encuentran dentro de los rangos de valores de aluminio en personas sanas, reportados en los diferentes estudios revisados en la literatura (7,66,80,84). Como se describió en materiales y métodos las concentraciones de aluminio escogidos como valores guía de aluminio en personas adultas sanas fue el reportado por Slavin (1984), esto teniendo en cuenta los diferentes rangos en los cuales se encontraban muchos de los valores reportados en los diferentes estudios internacionales revisados (2,50,57,66,76,80,85).

Llamó la atención constatar que la concentración promedio de aluminio en suero encontrada en los 20 individuos aparentemente sanos del estudio fue de 8,05 µg/L, valores por debajo de lo reportado en la mayoría de estudios internacionales que reportan valores de aluminio en personas control sanas en promedio de 10 µg/L. Es importante destacar la necesidad de otros estudios para confirmar esta observación, considerando que este es descriptivo y un primera aproximación a lo encontrado en este tipo de

población muestra, sin embargo, los resultados hallados son muy importantes y sirven para formular hipótesis las cuales pueden ser evaluadas con otros estudios.

En cuanto a los resultados de los exámenes paraclínicos considerados como biomarcadores que de una u otra forma pueden presentar alteraciones por la presencia de aluminio en sangre ya que este puede producir efectos indirectos sobre la síntesis de la hormona paratiroidea reduciendo las concentraciones circulantes y modulación en la actividad del calcio y fósforo (9-11,21,35), es interesante notar que las concentraciones de aluminio encontradas en todos los pacientes con concentraciones de exámenes paraclínicos dentro de los rangos normales eran más bajas que en aquellos pacientes que presentaban valores de calcio, fósforo y albúmina menores o superiores a los valores de referencia. Sin embargo, las concentraciones de aluminio encontrados en el estudio están por debajo de lo reportado en la literatura, donde en muchos casos los pacientes pueden presentar concentraciones de aluminio en suero ligeramente elevados y tener concentraciones de calcio, fósforo y hormona paratiroidea en suero normales o ligeramente elevadas (9-11,21,35,90).

Como se mencionó previamente las concentraciones de aluminio encontradas en este estudio son inferiores a los publicados en estudios internacionales, es por esto que la alteración de la relación entre las concentraciones de PTH y calcio y entre calcio sérico y fósforo no son tan relevantes, considerando que en estudios realizados en otros países encontraron cambios notorios en las concentraciones séricas de estos biomarcadores cuando los pacientes estaban expuestos a altas concentraciones de aluminio a través de los fluidos de diálisis (9). En los casos en los que los pacientes mostraron concentraciones de PTH, calcio y fósforo fuera de los rangos de referencia, podría ser explicado por la

condición fisiológica de los pacientes con enfermedad renal crónica, donde la retención de fosfatos es un problema común produciendo hiperparatiroidismo secundario y altas concentraciones de fósforo y calcio sérico (55,58).

Entre los individuos aparentemente sanos, no se encontraron diferencias significativas entre los que presentaron valores de PTH en suero por encima de 72 pg/mL y los que mostraron valores de PTH dentro del rango normal ( $p=0,33$ ). Al igual que en los pacientes los individuos en los que se hallaron concentraciones de PTH dentro del rango normal las concentraciones de aluminio en suero eran menores (7,8  $\mu\text{g/L}$ ) a los de aquellos que sus concentraciones eran mayores (11,4  $\mu\text{g/L}$ , de aluminio en suero) o menores a este rango. También se hallaron diferencias significativas ( $p=0,027$ ), entre las concentraciones de aluminio de los que presentaron valores de calcemia por encima de 10,2 pg/mL y los que mostraron valores de calcio dentro del rango normal. Al comparar los resultados de este estudio concuerdan con lo encontrado en la literatura donde se reporta que en personas con riñones sanos las concentraciones normales de calcio y fósforo son mantenidos por la interacción de la hormona paratiroidea (PTH) y el calcitriol, que es el metabolito de la vitamina D<sub>3</sub>. (9-11,21,35,55,90).

La exposición humana en población general y la mayor parte de la ingesta del aluminio, proviene principalmente de la alimentación a través de diferentes fuentes; por la presencia natural del metal en los alimentos, por el contenido del elemento en el agua para cocinar y beber, la preparación y almacenamiento de alimentos en envases o utensilios de aluminio pueden aumentar su contenido especialmente si se trata de alimentos ácidos, salados o alcalinos (9,28,33,86,93).

El uso de recipientes de aluminio y preparación de alimentos ácidos, son una fuente exógena de exposición a aluminio ya que los ácidos disuelven el



aluminio y por consiguiente aumenta la contaminación con este metal. Al limpiar los recipientes con tratamientos abrasivos se provoca el desprendimiento de la película protectora de óxido de aluminio y genera así otra fuente de contaminación aún en individuos aparentemente sanos. Sin embargo, en este estudio, las concentraciones de aluminio no se ven afectadas por cocinar alimentos en utensilios de aluminio en personas sanas, la diferencia con los pacientes en hemodiálisis es la no presencia del riñón. Como se mencionó anteriormente el aluminio es el elemento más abundante de la corteza terráquea y los individuos normales con dietas normales, incluyendo aquellos que cocinan en recipientes de aluminio, tienen poco riesgo de su toxicidad, ya que es un factor la poca absorción gastrointestinal. La principal vía de excreción es biliar pero la eliminación renal parece ser la más importante.

Igualmente, es interesante notar que al realizar el análisis estratificado por el método de Mantel y Haenszel, se encontraron diferencias significativas ( $p=0,03$ ), entre los individuos que mostraron concentraciones de aluminio mayores a  $14 \mu\text{g/L}$ , considerado valor límite de referencia en personas adultas normales aparentemente sanas y tomar o no hidróxido de aluminio en los últimos tres meses. A diferencia de los pacientes la ausencia de diferencia significativa en estos, podría ser explicada por que las condiciones de tratamiento en cuanto al consumo de los antiácidos y las características sociodemográficas eran muy similares.

Al revisar las concentraciones de aluminio en el agua de las redes de distribución obtenidas en las dos (2) unidades renales participantes, los resultados se encontraban dentro de los valores aceptables establecidos para la concentración de aluminio en agua, que garantiza que el agua para consumo humano no representa riesgos conocidos a la salud de los consumidores, según resolución 2115 y el decreto de aguas 1575, aceptado

para Colombia (63,64), al igual al valor guía establecido por la OMS (92) y los valores establecidos por la Farmacopea Europea (72,86).

Las concentraciones de aluminio halladas en el agua post-tratamiento con ósmosis inversa, empleada para preparar los fluidos de diálisis que se ponen en contacto con los pacientes, fueron inferiores a los valores límites permisibles establecidos en Colombia, para realizar la hemodiálisis donde es necesario usar agua que cumpla los requisitos descritos por la Asociación para el Avance de la Instrumentación Médica (AAMI) y por el Instituto Nacional de Estándares Americanos (55).

Los resultados de concentraciones de aluminio en agua post-ósmosis encontrados en este estudio, en las dos unidades renales estudiadas fueron menores a 2 µg/L, muy por debajo de los resultados reportados en la literatura donde se describe que en los últimos años, las concentraciones de aluminio en el agua de diálisis usando un adecuado sistema de tratamiento (ósmosis inversa) es por debajo de 5 µg/L (80), datos que indican que el procedimiento realizado en cada una de las plantas de tratamiento de las unidades renales participantes en esta investigación, cumplen con esta normativa lo que se ve reflejado tanto en los resultados de concentraciones de aluminio encontradas en las muestras de agua, como en las concentraciones promedio (26,5 µg/L) de aluminio sérico en pacientes con tratamiento de reemplazo renal crónico con hemodiálisis que acuden a estas unidades renales; garantizando así la seguridad en el tratamiento (12,72,81).

Los resultados del estudio, concuerdan con lo reportado en la literatura donde algunos autores reportan que concentraciones por debajo de 40,0 µg/L en suero de pacientes en hemodiálisis, es indicativo de que el paciente esta siendo correctamente dializado, existe un balance negativo en la transferencia de aluminio del dializado al paciente, no ingiere quelantes del

fósforo que contengan aluminio y el agua de diálisis que se utiliza durante sus diálisis tiene valores de aluminio inferiores a 5 µg/L (12,72,82).

Igualmente, existen otros estudios que reportan que después de adaptar un sistema de tratamiento de agua, que disminuya el contenido de aluminio en el agua hasta 5-10 µg/L, se puede observar notoriamente la disminución de las concentraciones de aluminio en suero de los pacientes en hemodiálisis; sin embargo, no se ha terminado el problema de la intoxicación alumínica, a pesar de correctos y adecuados tratamientos del agua, se observan casos aislados de intoxicación alumínica, la mayoría de ellos producidos por una ingesta de hidróxido de aluminio.

La disminución de las concentraciones de aluminio en suero observada en las últimas décadas puede también ser debido en parte a la restricción en el uso de hidróxido de aluminio oral. Sin embargo, una importante correlación aún es observada entre el aluminio del agua de diálisis y suero. Cuando la concentración de aluminio en el dializado fue <10 µg/L pero >4 µg/L hubo una relación significativa entre el fluido de diálisis y el suero, que sugiere transferencia de aluminio a partir del dializado al paciente. Por el contrario, los valores de aluminio <4 µg/L en el dializado no mostraron correlación con las concentraciones de aluminio en suero (28).

Cuando se analizaron las concentraciones de aluminio tanto del agua de la red de distribución como del agua tratada por ósmosis inversa que es la que finalmente llega al dializador en cada una de las unidades renales, no se encontraron diferencias significativas en la concentración de aluminio, sin embargo, se pudo observar que la unidad renal 2 presentó concentraciones de aluminio más bajas, diferencias que podrían ser explicadas como consecuencia de la frecuencia de mantenimiento realizada a los tanques de almacenamiento de agua que llega de la red de distribución, factor que

podría influir en las condiciones y vida media de los filtros empleados en el pre-tratamiento del agua ya que las otras condiciones de mantenimiento de la planta de tratamiento son muy similares.

Es importante anotar que lo encontrado en las unidades renales en estudio, cumplen con lo recomendado en la literatura (72). En cuanto a materiales empleados para el circuito de distribución del agua en el sistema de tratamiento como en los materiales empleados en la planta de tratamiento.

## **6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

A pesar de las limitaciones propias del estudio descriptivo, los resultados no dejan de ser importantes. Estos son similares a los reportados en la literatura. Los resultados obtenidos se pueden considerar como orientadores en el diagnóstico actual de lo que puede estar pasando en cada una de las unidades renales en nuestro medio.

Entre otras limitaciones encontradas durante el desarrollo del estudio, están los obstáculos administrativos en la institución donde se desarrolló el estudio, la demora en la adquisición de reactivos y elementos de laboratorio, el daño permanente en el equipo de absorción atómica y la no disponibilidad del mismo.

## 7. CONCLUSIONES

- Se validaron e implementaron en el Grupo Salud Ambiental de la Subdirección Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud, los métodos de análisis mediante espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito y corrección con lámpara de deuterio, para determinar aluminio en suero, agua de la red de distribución y agua de diálisis.
- Los resultados alcanzados en la validación permiten afirmar que el método desarrollado se considera adecuado para realizar la cuantificación de aluminio en muestras tanto de suero como de agua de las redes de distribución y del agua para diálisis (anexo 1).
- Las concentraciones de aluminio de los pacientes en hemodiálisis pueden ser debidas a la insuficiencia renal como causa fisiológica y al consumo de hidróxido de aluminio, por lo cual tiende a acumularse en los huesos y salir al torrente sanguíneo en bajas concentraciones.
- El aluminio en suero tanto pre-HD como post-HD en estos pacientes se encontraban muy por debajo de lo reportado en la literatura como concentraciones promedio en pacientes en hemodiálisis.
- Los valores de aluminio hallados en el agua de la red de distribución de las dos unidades renales participantes en el estudio, se encontraban por debajo del valor máximo aceptable establecido por la OMS y por la normativa para Colombia, lo cual garantiza que el agua para consumo humano no representa riesgos conocidos a la salud de los consumidores.

- El aluminio encontrados en agua post-ósmosis inversa de las dos unidades renales estudiadas fueron menores a 2 µg/L, muy por debajo de los resultados reportados en la literatura (5 µg/L), lo cual podría estar contribuyendo a que los pacientes en hemodiálisis no estén expuestos a ganar aluminio a partir de esta fuente, lo que se podría reflejar en la disminución significativa de las concentraciones de aluminio sérico.
- Las principales fuentes exógenas de exposición al aluminio tanto para los pacientes con insuficiencia renal como para los individuos aparentemente sanos de población general fueron el consumo de antiácidos como el hidróxido de aluminio y usar utensilios de aluminio para preparar y dejar los alimentos preparados en estos recipientes.
- No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de aluminio y la mayoría de variables contenidas en la encuesta, la principal diferencia significativa encontrada estaba dada por el consumo de hidróxido de aluminio, tanto en pacientes en hemodiálisis como en individuos aparentemente sanos.

## 8. RECOMENDACIONES

- Este trabajo llama la atención sobre un tema que cuyo impacto en salud pública ha sido disminuido con el tiempo, pero no por ello ha dejado de ser un problema general de graves consecuencias. Es importante enfatizar la necesidad de realizar controles periódicos frecuentes de los sistemas de tratamiento de agua y líquidos de diálisis como medida preventiva para garantizar alto nivel de calidad de agua utilizada en hemodiálisis y así evitar intoxicación por aluminio. Para obtener un máximo de garantías, el objetivo a alcanzar sería mantener de manera estable la concentración de aluminio en el agua de diálisis por debajo de 2 µg/L, situando el umbral máximo en 4 µg/L.
- Como se reporta en la literatura, para mantener concentraciones promedio de aluminio sérico alrededor de 40 µg/L, es necesario mantener las concentraciones de aluminio en el agua de diálisis inferiores a 4 µg/L para evitar ganancias de aluminio desde el dializado al paciente.
- Las recomendaciones para la atención de los pacientes con enfermedad renal en fase terminal incluyen monitoreo para toxicidad con aluminio con la determinación de concentraciones séricas de aluminio de forma periódica, que permitan diferenciar valores de otras formas de exposición al aluminio como la oral. .
- Estudios recientes muestran que la frecuencia de control de líquido de diálisis es, en promedio, muy baja (una o dos veces por año). Es importante tener un monitoreo continuo (mensualmente) de la concentración de aluminio en el agua de diálisis como política de prevención segura y muy económica para evitar sobre todo



exposiciones masivas accidentales al aluminio, pero también exposiciones bajas y por períodos prolongados a dicho elemento.

- Los controles periódicos del aluminio sérico en los pacientes y de los líquidos de diálisis permitirían señalar de forma precoz fallas en los sistemas de tratamiento y depuración del agua, dichos controles deberían realizarse con una periodicidad en lo posible inferior a dos meses para los líquidos de diálisis y de dos veces por año para monitoreo y seguimiento en suero de los pacientes.
- Si bien no existen evidencias que demuestren que una cifra de aluminio sérico inferior a 20 µg/L se asocie con enfermedad atribuible al aluminio, el objetivo es conseguir que los pacientes de diálisis tengan valores de aluminio sérico lo más cercanos a la población sana; esto se consigue con una concentración de aluminio en la solución final de diálisis <1 µg/L, con un correcto mantenimiento del sistema de ósmosis y un control rutinario frecuente del mismo.
- El hecho de contar con sistemas de tratamiento de agua adecuados no es una garantía absoluta para evitar la exposición al aluminio, ya que otros componentes de las máquinas, como bombas, membranas o filtros, por obstrucción en los filtros y un mal funcionamiento en las membranas de ósmosis inversa, pueden favorecer intoxicaciones importantes. Esto llama la atención con respecto al riesgo de intoxicación por aluminio y a que se mantengan las medidas preventivas en continuo desarrollo y a conseguir un umbral de seguridad (<2 µg/L) de las aguas empleadas para diálisis y cumpliendo con el umbral “oficial” de seguridad de 10 µg/L.

- Una política adecuada de prevención, mediante el correcto mantenimiento de los sistemas de tratamiento de aguas y un control frecuente de la eficiencia de los mismos ayudarán a mantener y mejorar la calidad de las soluciones finales de diálisis, redundando en una sustancial mejoría para los pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis.
- En pacientes que estabilizan las cifras de aluminio sérico en valores cercanos a 40 µg/L se podría reducir la periodicidad del control de aluminio en suero a 2 veces por año y controlar el agua de diálisis con mayor periodicidad (mensualmente).

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. **Alfrey Ac, LeGendre Gr, Kaehny WD.** 1976. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med.* 294:184-188.
2. **Altmann P, Cunningham J, Dhanesha U, Ballard M, Thompson J, Marsh F.** 1999. Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminium sulphate: retrospective study of the Camelford water incident. *BMJ.* 319:807-811.
3. **American National Standards Institute, Inc, Association for the Advancement of Medical Instrumentation.** 2001. Water treatment equipment for hemodialysis applications. Arlington, p. 1-24.
4. **Association for the Advancement of Medical Instrumentation.** 2004. Dialysate for hemodialysis. Arlington, p. 1-77.
5. **Baquero-Quirós M, Vargas-Rojas R, Blanco-Sáenz R.** 2001. Neurotoxicidad y enfermedades óseas provocadas por la contaminación con aluminio de soluciones de diálisis renal. *Rev Costarric Cienc Med.* 22:1-11.
6. **Berend K, Knoops GJ, De Wolff FA.** 2004. Prosecution after an outbreak of subacute aluminum intoxication in a hemodialysis center. *Leg Med.* 6:1-10.
7. **Bertholf RL, Brown S, Renoe BW, Wills MR, Savory J.** 1983. Improved determination of Al in serum by electrothermal AAS. *Clin Chem.* 29:1087-1089
8. **Campbell A, Becaria A, Lahiri DK, Sharman K, Bondy SC.** 2004. Chronic exposure to aluminium in drinking water increases inflammatory parameters selectively in the brain. *J Neurosci Res.* 75:565-572.
9. **Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL.** 2002. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 17 [Suppl 2]:9-12.
10. **Cannata-Andía JB.** 2001. Reconsidering the importance of long-term low-level aluminum exposure in renal failure patients. *Semin Dial.* 14:5-7.

11. **Cannata-Andía JB.** 2000. Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover. *Nephrol Dial Transplant.* 15 [Suppl 5]:15-17.
12. **Cannata-Andía JB.** 1993. Tratamiento de la intoxicación aluminica: limitaciones de los estudios sobre movilización del aluminio. *Nefrología.* 13, supl 3:119-122.
13. **Canteros A, Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Gago E, Fernández-Merayo C, Cannata-Andía JB.** Ultrafiltrable aluminium alter very low doses of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1538-1542.
14. **Carrondo MJT, Lester JN, Perry R.** 1979. Electrothermal AAS determination of total Al in wastewaters and waste waters. *Anal Chim Acta.* 111:291-295
15. **Chícaza L.** 2005. Fallas del Mercado de la salud en Colombia: el caso de la insuficiencia renal crónica. *Revista de Economía Institucional.* 7:191-207.
16. **Chu PL, Wu CC, Hsu CJ, Wang YT, Wu KD.** 2007. Potential ototoxicity of aluminum in hemodialysis patients. *Laryngoscope.* 117:137-141
17. **De Abajo FJ.** 2001. La declaración de Helsinki VI: Una revisión necesaria, pero ¿Suficiente?. *Rev Esp Salud pública.* 75:407-420
18. **D'Haese PC, Clement JP, Elseviers MM, Lamberts LV, Van de Vyver FL, Visser WJ.** 1992. Value of serum aluminium monitoring in dialysis patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 7:177
19. **De la Rubia-Comos JM.** 2001. Determinación de aluminio en líquidos concentrados de hemodiálisis por espectrofotometría de absorción atómica. Memoria para optar al grado de doctor. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia. ISBN: 84-669-2040-4. Madrid, p. 1-179.
20. **Díaz JB, Jorgetti V.** 1998. Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Nephrol Dial Transplant.* 13:41-45.
21. **Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Barreto S, Gómez C, Fernández-Coto T, Braga S, Cannata-Andía JB.** 2001. Effect of aluminium load on parathyroid hormone synthesis. *Nephrol Dial Transplant.* 16:742-745.

22. **Dunea G, Mahurkar SD, Mandani B, Smith EC.** 1998. Role of aluminum in dialysis dementia. *Ann Intern Med.* 88:502-504.
23. **Douthat W, Acuña G, Fernández-Martín JL, González A, Canteros A, Menéndez P, Cannata JB.** 1994. Exposición al aluminio y calidad del baño de diálisis: repercusión sobre los niveles de aluminio sérico. *Nefrología.* 14:695-698.
24. **Elliott HL, Macdougall AI.** 1978. Aluminium studies in dialysis encephalopathy. *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* 15:159-163.
25. **Elliott HL, Dryburgh F, Fell GS, Sabet S, Macdougall AL.** 1998. Aluminium toxicity during regular haemodialysis. *Br Med J.* 1:1101-103.
26. **Exley C.** 2003. A biogeochemical cycle for aluminium?. *J Inorg Biochem.* 97:1-7.
27. **Fenwick S, Roberts EA, Mahesh BS, Roberts NB.** 2005. In end-stage renal failure, does infection lead to elevated plasma aluminium and neurotoxicity? Implications for monitoring. *Ann Clin Biochem.* 42:149-152.
28. **Fernández-Martín JL, Canteros A, Serrano M, González C, Díaz C, Cannata-Andía JB.** 1998. Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. *Nephrol Dial Transplant.* 13 [Suppl 3]:78-81.
29. **Fernández-Martín JL, Douthat W, Barreto S, Canteros A, Acuña G, Cannata-Andía JB.** 1998. Aluminium removal with the double chamber technique: paired filtration-dialysis (PFD). *Nephrol Dial Transplant.* 13 [Suppl 3]:82-87.
30. **Fernández-Martín JL, Menéndez-Fraga P, Canteros MA, Díaz-López B, Cannata-Andía JB.** 1994. Binding of aluminium to plasma proteins: comparative effect of desferrioxamine and deferiprone (L1). *Clin Chim Acta.* 230:137-145.
31. **Fernández-Martín JL, Canteros A, Alles A, Massari P, Cannata-Andía JB.** 2000. Aluminium exposure in chronic renal failure in iberoamerica at the end of the 1990s: overview and perspectivas. *Am J Med Sci.* 320:96-99

32. **Fernández E, Amoedo ML, Montoliu J.** 1992. Level-dependent inhibitory effect of hyperaluminemia on parathyroid hormone secretion in patients with end-stage renal failure. *Eur J Med.* 1:482-484.
33. **Fernández E, Macho M, Gómez Granada E, Díaz López B, Sanz-Medelt A, Cannata-Andía JB.** 1989. Serum aluminium and normal kidney function: effect of age and environmental exposure to aluminium. *Rev Clin Esp.* 185:388-390.
34. **Fernández-Martín JL, Cannata-Andía JB.** 2000. Evolución de la concentración de aluminio en la solución final de diálisis: estudio multicéntrico en centro de diálisis españoles. *Nefrología.* 20:342-347
35. **Fournier A, Oprisiu R, Hottelart C, Yverneau PH, Ghazali A, Atik A, et al.** 1998. Renal osteodystrophy in dialysis patients: diagnosis and treatment. *Artif Organs.* 22:530-557.
36. **Freitas MB, Brilhante OM, Almeida LM.** 2001. The importance of water testing for public health in two regions in Rio de Janeiro: a focus on fecal coliforms, nitrates, and aluminium. *Cad Saude Publica.* 17:651-660.
37. **Friesen MS, Purssell RA, Gair RD.** 2006. Aluminum toxicity following IV use of oral methadone solution. *Clin Toxicol (Phila).* 44:307-314
38. **Gadiner PE, Ottaway JM, Fell JS, Halls DJ.** 1981. Determination of Al in blood plasma or serum by electrothermal AAS. *Anal Chim Acta.* 128:57-66.
39. **García M, Terry CC.** 1997. Características químicas de las aguas destinadas a la hemodiálisis en hospitales de Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 35:7-10.
40. **Gerhardsson L, Skerfving S.** 1996. Concepts on biological markers and biomonitoring for metal toxicity. *Toxicology of metals.* Edited by Louis W Chang. Associate Editors László Magos, Tuçuguyoshi Suzuki. USA, p. 81-107.
41. **Gerstenfeld S, Rodriguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Fernández-Martín JL, Cannata-Andía JB.** 2002. Aluminio en solución final de diálisis en centros Portugueses. Estudio multicéntrico. *Rev Port Nefrol Hipert.* 16:83-88.

42. **Gillette S, Andrieu S, Nourhashemi F, de La Gueronniere V, Grandjean H, Vellas B.** 2005. Cognitive impairment and composition of drinking water in women: findings of the EPIDOS Study. *Am J Clin Nutr.* 81:897-902.
43. **González-Suárez I, Naves-Díaz M, Díaz-Corte C, Fernández-Martín JL, Menéndez-Rodríguez P, Cannata-Andía JB.** 2003. Effect of aluminium on calcium-sensing receptor expression, proliferation, and apoptosis of parathyroid glands from rats with chronic renal failure. *Kidney International.* 63 [Suppl 85]: S39-S43.
44. **González-Suárez I, Fernández-Martín JL, Naves-Díaz M, Cannata-Andía JB.** 2003. Efecto de la desferrioxamina y de la deferiprona sobre la secreción de osteocalcina en células tipo osteoblasto. *Nefrología.* 23 [Sup 2]:27-31.
45. **González-Suárez I, Alvarez-Hernández D, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, Fernández-Martín JL, Cannata-Andía JB.** 2005. Aluminium posttranscriptional regulation of parathyroid hormone synthesis: A role for the calcium-sensing receptor. *Kidney International.* 68:2484-2496.
46. **Hellström H-O, Mjöberg B, Mallmin H, Michaëlsson K.** 2006. No association between the aluminium content of trabecular bone and bone density, mass or size of the proximal femur in elderly men and women. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 7:69-74.
47. **Hellström H-O, Mjöberg B, Mallmin H.** 2005. The aluminium content of bone increases with age, but is not higher in hip fractures cases with and without dementia compared to controls. *Osteoporos Int.* 16:1982-1988.
48. **Hewitt CD, Savoie J, Wills MR.** 1990. Aspects of aluminium toxicity. *Clin Lab Med.* 10:403-422.
49. **Hodsman AB, Hood SA, Brown P, Cordy PE.** 1985. Do serum aluminium levels reflect underlying skeletal aluminium accumulation and bone histology before or after chelation by deferoxamine?. *J Lab Clin Med.* 106:674-681
50. **Huang JY, Huang CC, Lim PS, Wu MS, Leu ML.** 1992. Effect of body iron stores on serum aluminium level in hemodialysis patients. *Nephron.* 61:158-162.

51. **Huang JY, Wu MS, Wu CH.** 2001. Effect of iron supplement on serum aluminium level and desferrioxamina mobilization test in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 23:789-795
52. **Jarava C, Armas JR, Palma A.** 2001. Aluminium and uremic bone disease. Diagnostic utility of serum aluminium and the deferoxamine (DFO) test. *Nefrología.* 21:174-181.
53. **Kausz AT, Antonsen JE, Herez G, Pei Y, Weiss NS, Emerson S.** 1999. Screening plasma aluminium levels in relation to aluminium bone disease among asymptomatic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 34:688-693
54. **León F, Valencia MB.** 2005. Modelo de prevención y control de la enfermedad renal crónica. Componente de un modelo de salud renal. Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social. Ministerio de la Protección Social. Bogotá, D.C., p.1-52.
55. **León D, Ordóñez E, Muñoz JE, Rodríguez K, Robayo A, Rodríguez R, et al.** 2005. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica - ERC- Basada en la evidencia. Colombia. Ministerio de la Protección Social, Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social. Bogotá, D.C, p. 1-56.
56. **Lin JL, Yang YJ, Yang SS, Leu ML.** 1997. Aluminum utensils contribute to aluminum accumulation in patients with renal disease. *Am J Kidney Dis.* 30:653-658.
57. **Lin JL, Limp PS, Leu ML.** 1995. Relationship of body iron status and serum aluminium in chronic renal insufficiency patients not taking any aluminium-containing drugs. *Am J Nephrol.* 15:118-122
58. **Loghman-Adham M.** 2003. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. *Drug Saf.* 26:1093-1115.
59. **Mc Laughlin AIG, Kazantzis G, King E.** 1962. Pulmonary fibrosis and encephalopathy associates with the inhalation of aluminium dust. *Br J Ind Med.* 19:253.
60. **Menéndez-Fraga P, Fernández-Martín JL, Blanco-González E, Cannata-Andía JB.** 1998. Low percentege of aluminioxamine and ferrioxamine in uremia serum after desferrioxamine administration. *Clin Chem.* 44:1262-1268.



61. **Ministerio de Salud.** 2005. Guía clínica insuficiencia renal crónica terminal. 1st. Ed. Santiago: Ministerio de Salud, Chile, p. 1-40.
62. **Ministerio de Salud-República de Colombia.** 1993. Resolución No. 008430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Santafé de Bogotá D.C., p. 1-13.
63. **Ministerio de la Protección Social, Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial.** 2007. Características físicas y químicas del agua para consumo humano, Capítulo II, Artículo 7. Características químicas que tienen consecuencias económicas e indirectas sobre la salud humana. Resolución 2115 de 2007. Bogotá, D.C., p. 1-23.
64. **Ministerio de la Protección Social.** 2007. Sistema para la protección y control de la calidad de agua para consumo humano. Decreto 1575 de 2007. Bogotá, D.C., p. 1-14.
65. **Moreno C, Delgado O, García E.** 1995. Estudio exploratorio en trabajadores expuestos a aluminio en la Central Electronuclear "Juraguá". Rev Cubana Hig Epidemiol. 33:1-7.
66. **Nackowski SB.** 1988. Aluminum in serum. Methods for Biological Monitoring. A Manual for Assessing Human Exposure to Hazardous Substances. First Edition. Edited by Theodore J. Kneip and John V. Crable. American Public Health Association. Washington, DC., p. 123-126.
67. **Ortiz J, Peñaranda S, Murillo C, Peralta A, Nava G.** 2008. Programa de vigilancia por laboratorio de la calidad del agua para consumo humano, metales y no metales de interés en salud pública. Doceavo Curso-Taller de Validación de métodos analíticos. Grupo Salud Ambiental – SRNL, INS. Bogotá, D.C., p.1-80.
68. **Osinska E, Kanoniuk D, Kusiak A.** 2004. Aluminum hemotoxicity mechanisms. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska. 59:411-416.
69. **Oster O.** 1981. The Al content of human serum determined by AAS with a graphite furnace. Clin Chim Acta. 114:53-60

70. **Parra OE, Navarro JA, De Ardila M, Wessinger J, Domínguez J, Gutiérrez LE.** 1989. Initial evaluation of aluminium concentrations in patients with nephropathy and undergoing hemodiálisis at the Miguel Perez Carreno Hospital of Caracas (Venezuela). *Invest Clin.* 30:193-203
71. **Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ.** 2005. Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 45:448-462.
72. **Pérez R, González E, Ceballos F, Escallada R, Gómez MI, Martín-Rabadán P y col.** 2003. Guías de gestión de calidad del líquido de diálisis (LD). Sociedad Española de Nefrología. España, p. 1-80.
73. **Piccoli A, Andriani M, Matiello G, Nordio M, Modena F, Dalla RC.** 1989. Serum aluminium level in the veneto chronic haemodialysis population: cross-sectional study on 1206 patients. *Nephron.* 51:482-490
74. **Pierides AM, Edwards WG Jr, Cullum UX Jr, Mc Call JT, Ellis HA.** 1980. Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. *Kidney Int.* 18:115-124.
75. **Perkin Elmer.** 1982. Analytical methods for atomic absorption spectrophotometry. Standard conditions. Standard atomic absorption conditions for Al. p.13-14
76. **Pradilla G.** 1989. Neurotoxicología del aluminio. *Medicas UIS.* 3:144-146.
77. **Rondeau V.** 2002. A review of epidemiologic studies on aluminium and silica in relation to Alzheimer's disease and associated disorders. *Rev Environ Health.* 17:107-121.
78. **Rozas VV, Port FK, Easterling RE.** 1978. An outbreak of dialysis dementia due to aluminum in the dialysate. *J Dial.* 2:459-470.
79. **Sanz-Medelt A, Roza RR, González R, Noval A.** 1987. Atomic Spectrometric Methods (Atomic absorption and inductively coupled plasma atomic emission) for the determination of aluminium at the parts per billion level in biological fluids. *J Analytical Atomic Spectrometry.* 2:177-184.

80. **Sariego-Muñiz C, Fernández-Martín JL, Marchante-Gayón JM, García-Alonso JI, Cannata-Andía JB, Sanz-Mendel A.** 2001. Reference values for trace and ultratrace elements in human serum determined by double-focusing ICP-MS. *Biol Trace Element Res.* 81:259-272.
81. **Serrano M, Rodríguez A, González A, Carrillo N, Fernández-Martín JL, Cannata-Andía JB.** 2006. Análisis evolutivo de la calidad de la solución final de diálisis en España y Portugal. *Rev Sc Esp Enferm Nefrol.* 9:13-18
82. **Serrano M, González A, Douthat W, Acuña G. Fernández JL, Menéndez P, Cannata-Andía JB.** 1994. Control multicéntrico de aluminio en líquidos de diálisis: viabilidad y repercusión sobre los niveles de aluminio sérico. *Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral. Hospital Central de Asturias. Oviedo,* p. 75-78
83. **Servicio de Salud del Principado de Asturias.** 2004. Normas para la recogida de sueros, aguas y solución final de diálisis para la determinación de aluminio. Edi. 01. *Servicio de Metabolismo Oseo y Mineral. Hospital Central de Asturias. Oviedo, Asturias,* p.1.
84. **Slavin W.** 1984. Aluminum. Individual Metals. Graphite Furnace AAS a Source Book. Perkin Elmer Corporation. Norwalk, USA, p. 69-74
85. **Spencer PS.** 2000. Aluminum and its compounds. *Experimental and Clinical Neurotoxicology.* Second edition. Edited by Spencer PS and Schaumburg HH. Oxford University Press. New York, p.142-151.
86. **Suay L, Ballester F.** 2002. Revisión de los estudios sobre exposición al aluminio y enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Salud Pública.* 76:645-658.
87. **Tahiri Y, Moriniere P, Jaudon MC, DKhissi H, Rosa A, Fournier A.** 1983. Hyperaluminemia in chronic hemodialysis patients. Evaluation of the respective roles of dialysate aluminium an oral aluminium hydroxide. *Nephrologic.* 4:129-133
88. **Toro G, Varona M, Cárdenas O.** 2000. Neurotoxicidad metales (I parte). *Acta Neurol Colomb .* 16:325-335.
89. **Van Landeghem GF, D'Haese PC, Lamberts LV, Djukanovic L, Pejanovic S, Goodman WG.** 1998. Low serum aluminium values in dialysis patients with increased bone aluminium levels. *Clin Nephrol.* 50:69-76

90. **Vick KE, Johnson CA.** 1985. Aluminium-related osteomalacia in renal-failure patients. *Clin Pharm.* 26:434-439.
91. **Wilhelm M, Ewers U, Schulz C.** 2004. Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human biomonitoring in environmental medicine. *Int J Hyg Environ Health.* 207:69-73.
92. **World Health Organization.** 2004. Aluminium. Guidelines for drinking-water quality. Third Edition. WHO Library Catalogue in Publication data. Geneva, p. 301-303.
93. **World Health Organization.** 1997. Aluminium. Environmental Health Criteria 194. International Programme on Chemical Safety. Geneva, p. 1-282.

## **ANEXO No. 1**

### **MONTAJE Y VALIDACION DE LOS METODOS ANALITICOS PARA LA DETERMINACION DE ALUMINIO EN SUERO Y EN AGUA DE DIALISIS Y DE REDES DE DISTRIBUCION POR LA TECNICA DE ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORCION ATOMICA – HORNO DE GRAFITO**

Para el montaje y la validación de los métodos seleccionados, se tuvo en cuenta el control de calidad pre-analítico, el cual comprende el control de equipos e instrumentos, control de lavado de material, seguridad en el laboratorio y servicios del laboratorio (calidad de agua, gases, corriente, etc.). Se hizo una valoración de las soluciones estándar tanto en suero como en agua.

La determinación de aluminio en muestras biológicas (suero) y ambientales (agua) se hizo por el método de espectrofotometría de absorción atómica horno de grafito con corrector de lámpara de deuterio a 309,3 nm. El equipo utilizado para tal fin fue un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin Elmer, modelo 2380 equipado con un horno de grafito HGA-400 y un automuestreador AS-40 (Anexos 2, 3).

El aluminio contenido en la muestra de suero pre-HD y post-HD fue determinado siguiendo el método descrito por Nackowski SB, 1988 (4), adaptado en el Grupo Salud Ambiental-SRNL del Instituto Nacional de Salud-INS (Anexo 2).

El procedimiento analítico de aluminio en suero se hizo incluyendo muestras de referencia procedentes del Centro Toxicológico de Québec - CTQ, Canadá, por cada lote de muestras procesadas, como curvas control,

obteniendo resultados cercanos a los valores diana. La precisión de los análisis de aluminio en suero fue rutinariamente monitoreada por el uso de un programa de control de calidad interno y externo (Anexo 4).

El Programa Interlaboratorios de Control de Calidad Externo, fue realizado como parte de un sistema internacional de evaluación de calidad de resultados analíticos de trazas de metales, liderado por el Centro Toxicológico de Québec, Canadá (Interlaboratory Comparison Program for Metals in Biological Matrices, Institut National de Santé Publique, Centre de Toxicologie, Québec, Canadá), en el cual el Grupo Salud Ambiental-SRNL, viene participando desde 1987.

El aluminio contenido en la muestra de agua tanto de las redes de distribución como del agua de diálisis fue determinado siguiendo el método descrito por Fernández-Martín *et al.*, 1994 (1) y García y Terry 1997 (3), adaptado en el Grupo Salud Ambiental - SRNL del Instituto Nacional de Salud (Anexo 3).

El procedimiento analítico de aluminio en agua se hizo incluyendo soluciones estándar a partir de un patrón certificado de trazas de metales, Ref. QCI-016-1, Lot. 002076, Solvente (Matriz): 5% Acido Nítrico, de 504 ppb de aluminio ( $\mu\text{g/L}$ ). Las soluciones estándar preparadas obedecían a concentraciones entre 7,5 y 200 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ), considerando que para los líquidos de diálisis la curva es lineal hasta 40 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ), y para la interpolación de las absorbancias de las aguas de la red de distribución se requerían concentraciones entre 40 y 200 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ). Estos estándares se preparaban diariamente en agua destilada desionizada ultra pura (Milli-Q). La precisión de los análisis de aluminio en agua fue rutinariamente monitoreada por el uso de un programa de control de calidad interno (Anexo 5).

Se hicieron ensayos previos teniendo en cuenta el rango lineal de trabajo descrito en el método seleccionado, se prepararon los estándares correspondientes y se realizaron ensayos durante varias semanas con el fin de hacer ajustes al programa del horno de grafito descrito. Se empleó un registrador acoplado al equipo el cual nos indicó el porcentaje de pérdida de muestra durante la programación del calentamiento hasta su atomización para la lectura.

La validación del método analítico tanto para suero como para agua se realizó conforme a lo estipulado en el manual de validación de métodos analíticos, Grupo Salud Ambiental-SRNL, INS, 2008 (5).

Datos de exactitud y reproducibilidad fueron verificados con controles internacionales con los que cuenta el Laboratorio de Espectrofotometría de Absorción Atómica del Grupo Salud Ambiental-SRNL del INS, el cual viene participando desde 1987, con el propósito de establecer el desarrollo del laboratorio en la calidad de los resultados obtenidos, hecho que incrementa la validez de todos los análisis realizados por este laboratorio.

### **Condiciones Generales Estudiadas**

Los procedimientos para la determinación de aluminio en suero y agua, fueron validados en el Grupo Salud Ambiental-SRNL (5), siguiendo los métodos descritos por Nackowski SB, 1988 (4) y por Fernández-Martín *et al.*, 1994 (1) y García y Terry 1997 (3), respectivamente y adaptado en el Grupo Salud Ambiental de la Subdirección Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud

Para esto, se realizaron muchos ensayos conducentes a:

1. Optimizar el programa de temperaturas y tiempos de rampa y espera durante la fase de secado, calcinación y atomización, con el fin de evitar pérdidas de muestra en estas etapas.
3. Establecer el caudal de flujo de gas durante todo el proceso.
4. Analizar la muestra sin y con modificador de matriz (nitrato de paladio al 0,075%) con el fin de identificar si había mejor recuperación y si era pertinente para la técnica.
5. Comprobar la variación de la señal del aluminio en función del estado del tubo de grafito.
6. Ensayar varias temperaturas de atomización (de 2.500 °C a 2.700 °C).
7. Establecer la mejor temperatura de limpieza (2.800 °C).
8. Establecer la señal de absorción.
9. Se optimizó el volumen de muestra probando diferentes volúmenes a inyectar (15-20 µL).
10. Estudiar los límites de detección y cuantificación; realizar los tests de linealidad y proporcionalidad; determinar la precisión, repetibilidad, reproducibilidad y exactitud de la técnica.

### **Preparación de las muestras de Suero**

Las muestras de suero se diluyeron en agua destilada desionizada ultra pura (Milli-Q) 1:6 (100 µL muestra de suero + 500 µL H<sub>2</sub>O<sub>dd</sub>), mezclando 100 veces con pipeta multicanal. Se emplearon estándares certificados del programa interlaboratorios de control de calidad del Centro Toxicológico de Québec, Canadá, como curvas control, obteniendo resultados cercanos a los valores diana.



## **Preparación de las muestras de Agua**

Para la determinación de aluminio en agua no se le realizó ningún tratamiento previo a la muestra de agua, estas fueron analizadas directamente, previa agitación y homogenización de la muestra.

Se prepararon soluciones estándar a partir de un patrón certificado de trazas de metales, Ref. QCI-016-1, Lot. 002076, Solvente (Matriz):5% Acido Nítrico, de 504 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ). Las soluciones estándar preparadas obedecían a concentraciones entre 5 y 200 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ), considerando que para los líquidos de diálisis la curva es lineal hasta 40 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ), y para la interpolación de las absorbancias de las aguas de la red de distribución se requerían concentraciones entre 40 y 200 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ). Estos estándares se preparaban en agua destilada desionizada grado reactivo y libre de materia orgánica y es una solución de uso diario o máximo de 24 horas ya que pasado este tiempo se observó disminución en las absorbancias.

Tanto para la determinación de aluminio en suero como en agua de las redes de distribución como de diálisis, se realizaron ensayos preliminares necesarios para una validación con el fin de dar fuerza al método para aplicaciones analíticas, igualmente, se hicieron las curvas con estándares de concentraciones conocidas para interpolar las muestras problema de concentraciones desconocidas, obteniendo resultados en absorbancias y hacer las curvas de calibración por mínimos cuadrados y regresión lineal para ver el coeficiente de correlación.

## **Resultados de los ensayos**

La contaminación es un problema particularmente importante en la determinación de un elemento ubicuo como el aluminio. Las partículas en el

aire transportan altas concentraciones de aluminio, así como los reactivos, recipientes y solventes. Algunos autores, reportaron que el aluminio esta presente en grandes cantidades en el polietileno y que el ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) no remueve las trazas de aluminio (1,3,4,7); por lo cual, el material empleado para la toma de muestras tanto de sangre (suero) como de agua y para su respectivo análisis por EAA-HG, fueron tubos y copillas multipropósito en poliestireno cristalino previamente lavados con ácido nítrico al 10%, recomendado en la literatura para este tipo de análisis

Al programa de temperaturas y tiempos de rampa y espera durante la fase de secado, calcinación y atomización del horno de grafito descrito por Nackowski SB, 1988 (4) y Fernández-Martín *et al.*, 1994 (1), se le hicieron algunas modificaciones acoplado un registrador de señal sensible, con el cual se detectaron pérdidas considerables de la muestra en la etapa de secado entre 70 y 150°C, principalmente a 110°C, produciendo burbujeo y generando así el “efecto pared” quedando muestra de suero pegada a las paredes del horno de grafito, de tal forma que en el momento de la atomización los átomos de aluminio no quedaban en el paso del haz de luz produciendo pérdidas y disminución de la sensibilidad del método; por lo tanto se incrementó un paso en el tiempo de secado con el fin de evitar las pérdidas, con lo cual se pudo observar mejor reproducibilidad y no se presentaron pérdidas, haciendo así ajustes al programa descrito por Nackowski 1988 y Fernández-Martín *et al.*, 1994 (Anexos 2, 3).

Al revisar la variación de la señal del aluminio en función del estado del tubo de grafito, se pudo llegar a la conclusión de que para esta técnica y con la rampa de temperaturas empleada, la señal disminuye notablemente cuando se usa un tubo con más de 105 inyecciones de muestras, hasta el punto de hacer inservible el tubo. Además, a partir de 54 inyecciones es necesaria una

recalibración al producirse también una primera disminución de señal, por acumulación de restos de cenizas en el fondo del tubo.

Con relación a la temperaturas de atomización (de 2.500 °C a 2.700 °C). Los resultados permiten afirmar que es preferible temperatura de atomización a 2700 °C ya que a menores temperaturas no había buena reproducibilidad y había disminución de señal, por acumulación de restos de cenizas en el fondo del tubo. Así mismo, con respecto a la temperatura de limpieza, la temperatura con mejores resultados durante los ensayos realizados fue a 2.800 °C, temperatura que permitía eliminar los restos de cenizas dejados por las múltiples inyecciones de muestras de suero realizadas.

La señal de absorción en la cual se realizaron todos los ensayos fue a 309,3 nm. La mayoría de autores en la literatura han usado 309,3 nm como línea analítica para aluminio con horno de grafito (7).

Después de realizar ensayos con diferentes volúmenes entre 10 y 20 µL, de la muestra a inyectar se llegó a la conclusión que el mejor volumen era el de 20 µL, con un volumen alterno del modificador de matriz (10 µL).

Al analizar las muestras de **suero** con una dilución 1:6, se obtuvieron resultados satisfactorios con curvas lineales hasta 80 µg/L. El Rango Lineal de trabajo hallado experimentalmente fue de: 0,5 a 80 µg/L, la sensibilidad del método según los parámetros usados y bajo las condiciones dadas al horno fue de 1,4507 µg/L de absorbancia aproximadamente, para un estándar de 78,2 µg/L y el Límite de detección, según las condiciones de trabajo fue de: 2,6527 µg/L. Muy similar a lo reportado en la literatura (1,2,4,6,7).

La precisión determinada de 45 réplicas en diferentes series fue de 97,65% para el control de 54,0 µg/L. En otros controles de 17,8 y 78,2 µg/L se obtuvo coeficientes de variación de 4,51 y 4,02% respectivamente.

La exactitud obtenida con patrones y según las concentraciones de aluminio que presentan es de 96,63 a 96,73% (porcentaje de desviación del valor teórico o diana). El porcentaje de recuperación con relación al patrón de 43,2 empleado fue de 99,65%. La desviación estándar relativa del procedimiento fue estimada en 2,07%.

En la determinación de aluminio en **agua** se obtuvieron resultados satisfactorios con curvas lineales en agua de diálisis hasta 40 ppb (µg/L). El Rango Lineal de trabajo hallado experimentalmente fue de: 0,5 a 40 µg/L en agua usando el interruptor de flujo de gas sobre el horno de grafito. La sensibilidad del método según los parámetros usados y bajo las condiciones dadas al horno fue de 0,9792 µg/L de absorbancia aproximadamente, para un estándar de 40,0 µg/L. El Límite de detección, según las condiciones de trabajo fue de: 0,7113 µg/L

La precisión determinada de 45 réplicas en diferentes series fue de 103,4% para el control de 20 µg/L. En otros controles de 7,5 y 40,0 µg/L se obtuvo coeficientes de variación de 4,26 y 1,23% respectivamente.

La exactitud obtenida con patrones y según las concentraciones de aluminio que presentan es de 100,3 a 101,3% (porcentaje de desviación del valor teórico o diana). El porcentaje de recuperación con relación a los patrones de 10,0 y 30,0 µg/L, empleados fue de 99,10% y 100,10 respectivamente.

Durante todos los ensayos preliminares y análisis de las muestras se emplearon tubos de grafito recubiertos pirolíticamente y se integró la señal

de la absorbancia, con el fin de minimizar las interferencias producidas sobre el aluminio.

Durante el desarrollo del trabajo al igual que lo que se reporta en la literatura (7), se pudo observar que hay un efecto de “envejecimiento” del horno de grafito en la determinación de aluminio, lo que conllevaba a una disminución gradual en la respuesta lo cual requirió que los estándares se corrieran después de cada 3 muestras. Así como se describió previamente, el uso de hornos de grafito recubiertos pirolíticamente de buena calidad, es esencial para obtener reproducibilidad en los resultados de absorbancias.

Todos los ensayos y los análisis de las muestras se realizaron empleando el gas argón. Algunos autores en la literatura han reportado que la sensibilidad para determinar aluminio por EAA-HG mejoraba dos veces cuando se trabajaba en atmósfera de argón y no de nitrógeno ya que el aluminio forma fuertes monocianidas en presencia de nitrógeno (7).

Algunos autores reportaron que la pendiente de las curvas de calibración varían considerablemente entre el aluminio en una matriz de sangre total y soluciones estándar acuosas, entre un 10 y un 15% (7). Es por esto que se emplearon controles de muestras de suero certificados de concentraciones conocidas del CTQ, garantizando la confiabilidad de los resultados.

La carencia de soluciones patrón de suero con concentraciones conocidas de aluminio se resolvió, durante el desarrollo del método, empleando sueros certificados del CTQ.

En el estudio del tratamiento térmico de la muestra, se encontró una temperatura óptima de calcinación de 1.300 °C y de atomización de 2.700 °C. Los ensayos correspondientes a la atomización del aluminio demuestran que

la señal es mayor y más precisa si la velocidad de calcinación es rápida (de 1.300 a 2.700 °C), ya que otras condiciones de calcinación más lentas dan una menor señal, probablemente debido a pérdidas de aluminio durante la atomización.

Se ensayó el nitrato de paladio como modificador de matriz, 10 µL (0,0075%) por inyección producía una mejor señal de aluminio.

Cuando se estudió el comportamiento de la señal según el estado del tubo de grafito. Se pudo comprobar que la señal era más elevada durante las 54 primeras inyecciones, aún cuando pueden realizarse ensayos satisfactorios con buenas calibraciones en las condiciones de trabajo del ensayo, con tubos que han recibido hasta 105-120 inyecciones de muestra. Tubos con más inyecciones experimentan una elevada caída de la señal lo que hace muy difícil la cuantificación con ellos.

Se obtuvo una linealidad buena con un coeficiente de correlación de 0,9987 y 0,9993 tanto para suero como para agua respectivamente, empleando como curva de calibración para determinar el contenido de aluminio en suero controles certificados del CTQ y para agua los puntos de calibración fueron 7,5; 10; 15; 20; 30; y 40 ppb de aluminio (para agua de hemodiálisis) y de 40,0; 75,0; 100,0; 125,0; 150; 175,0 y 200 ppb de aluminio (para agua de la red de distribución), incluyendo soluciones estándar a partir de un patrón certificado de trazas de metales, Ref. QCI-016-1, Lot. 002076, Solvente (Matriz):5% Acido Nítrico, de 504 ppb de aluminio (µg/L).

Para la metodología en aguas el programa del horno de grafito fue igual al programa empleado para la determinación de aluminio en suero excepto la temperatura de limpieza que fue a 2.750 °C.

Los resultados alcanzados permiten afirmar que el método desarrollado se considera adecuado para realizar la cuantificación de aluminio en muestras tanto de suero como de agua de las redes de distribución y del agua para diálisis.

## Bibliografía consultada

1. **Fernández-Martín JL, Menéndez-Fraga P, Canteros MA, Díaz-López B, Cannata-Andía JB.** 1994. Binding of aluminium to plasma proteins: comparative effect of desferrioxamine and deferiprone (L1). *Clin Chim Acta.* 230:137-145.
2. **Gadiner PE, Ottaway JM, Fell JS, Halls DJ.** 1981. Determination of Al in blood plasma or serum by electrothermal AAS. *Anal Chim Acta.* 128:57-66.
3. **García M, Terry CC.** 1997. Características químicas de las aguas destinadas a la hemodiálisis en hospitales de Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 35:7-10.
4. **Nackowski SB.** 1988. Aluminium in serum. *Methods for Biological Monitoring. A Manual for Assessing Human Exposure to Hazardous Substances. First Edition.* Edited by Theodore J. Kneip and John V. Crable. American Public Health Association. Washington, DC., p.123-126.
5. **Ortiz J, Peñaranda S, Murillo C, Peralta A, Nava G.** 2008. Programa de vigilancia por laboratorio de la calidad del agua para consumo humano, metales y no metales de interés en salud pública. Doceavo Curso-Taller de Validación de métodos analíticos. Grupo Salud Ambiental – SRNL, INS. Bogotá, D.C., p. 1-80.
6. **Oster O.** 1981. The Al content of human serum determined by AAS with a graphite furnace. *Clin Chim Acta.* 114:53-60
7. **Slavin W.** 1984. Aluminium. *Individual Metals. Graphite Furnace AAS a Source Book.* Perkin Elmer Corporation. Norwalk, USA, p. 69-74



## ANEXO No. 2

### ALUMINIO EN SUERO

**Método:** **Nackowski SB** 1988 (4). Adaptado por el Grupo Salud Ambiental de la Subdirección Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud.

#### Resumen

El suero es diluido 1:6 (100 µL de muestra + 500 µL H<sub>2</sub>O<sub>dd</sub>) con agua destilada desionizada ultra pura (Milli-Q). El aluminio contenido en la muestra es determinado usando espectrofotometría de absorción atómica horno de grafito con corrector de lámpara de deuterio a 309,3 nm (4).

#### Condiciones generales

Longitud de onda:	309,3 nm
Slit:	0,7 nm, alterno
Intensidad de corriente:	25 mA, lámpara de cátodo hueco (LCH)
Tipo de tubo:	Horno de grafito recubierto pirolíticamente
Tiempo de integración:	3 s
Volumen de inyección:	20 µL
Volumen alterno de:	10 µL (Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> /H NO <sub>3</sub> ca. 15%), al 0.075%
Réplicas:	3
Gas purga:	Argón 45 psi
Calibración pirómetro:	Temperatura de atomización (2700°C, 5":25" a 5":27")

## **Rango de Trabajo**

1. El Rango Lineal de trabajo hallado experimentalmente fue de: 0,5 a 80  $\mu\text{g/L}$  en suero usando el interruptor de flujo de gas sobre el horno de grafito
2. La sensibilidad del método según los parámetros usados y bajo las condiciones dadas al horno es de 1,4507  $\mu\text{g/L}$  de absorbancia aproximadamente, para un estándar de 78,2  $\mu\text{g/L}$
3. El Límite de detección, según las condiciones de trabajo fue de: 2,6527  $\mu\text{g/L}$

## **Valores guía de aluminio en suero**

1. Concentraciones de aluminio en suero de individuos sanos están entre el rango de 2,0 a 14,0  $\mu\text{g/L}$  (promedio de 6,5  $\mu\text{g/L}$  de aluminio en suero) (2,7,10,11).
2. Concentraciones de aluminio en suero de pacientes en hemodiálisis sin toxicidad: Hasta 50  $\mu\text{g/L}$  (promedio 41,6  $\mu\text{g/L}$  de Aluminio en suero) - valores que se consideran "normales" para pacientes sometidos a hemodiálisis (1,5,7,8).

## **Interferencias**

La determinación de aluminio en suero tiene las interferencias propias de la matriz, se recomienda un estándar de aluminio certificado, estas interferencias no fueron observadas cuando se usó el corrector de lámpara de deuterio.

Se pierde reproducibilidad si la muestra hierve en las etapas de secado y calcinado de la programación del horno de grafito.

Se debe trabajar en material de poliestireno cristalino, previamente lavado con extrán y ácido nítrico al 10%, para evitar contaminaciones.

Según estudio reportado en la literatura, donde investigaron las posibles interferencias de los elementos individuales presentes en el suero sobre la absorbancia del aluminio, encontró que ninguno de los elementos presentes en el suero interfiere en la determinación del aluminio (6).

### **Precisión y Exactitud**

La precisión determinada de 45 réplicas en diferentes series fue de 97,65% para el control de 54,0 µg/L. En otros controles de 17,8 y 78,2 µg/L se obtuvieron coeficientes de variación de 4,51 y 4,02% respectivamente.

La exactitud obtenida con patrones y según las concentraciones de aluminio que presentan es de 96,63 a 96,73% (porcentaje de desviación del valor teórico o diana). El porcentaje de recuperación con relación a los patrones de 43,2 y 54,0 µg/L empleados fue de 99,65% y 97,65% respectivamente.

La desviación estándar relativa del procedimiento fue estimada en 2,07%.

### **Ventajas y Desventajas**

1. Este método tiene la sensibilidad necesaria para las determinaciones de aluminio en fluidos de diálisis. Tiene buena precisión, exactitud y es muy sensible para la determinación de trazas.
2. El método requiere de volúmenes pequeños de muestra (100 µL).
3. Las muestras viscosas pueden presentar problemas.
4. El tiempo de lectura por muestra es extenso (2'41").

5. Las altas temperaturas de atomización (2700°C) pueden deteriorar rápidamente el horno de grafito, disminuyendo la reproducibilidad.
6. El procedimiento es de cuidado especialmente en el lavado y tipo de material a emplear.
7. Se requiere de un volumen alterno de modificador de matriz (nitrato de paladio), lo cual prolonga más el tiempo de lectura por muestra.

## **Material y Equipos**

### 1. Espectrofotómetro de absorción atómica

- Espectrofotómetro de absorción atómica Perkin Elmer 2380, con horno de grafito HGA 400. El control reproducible de tiempos y temperaturas, durante los ciclos de secado, calcinado y atomizado, es esencial
- Automuestreador AS 40
- Registrador de señales
- Impresora de datos
- Lámpara de cátodo hueco de aluminio
- Corrector de fondo con lámpara de deuterio
- Gas de purga, argón de alta pureza. No se debe emplear nitrógeno ya que se forman nitratos y disminuye la sensibilidad

### 2. Micropipetas de 5 a 10, 50 a 200 y 200 a 1000 $\mu\text{L}$

### 3. Puntas plásticas

4. Copas multipropósito y tubos para la recolección de la muestra. Se usarán única y exclusivamente tubos de plástico (poliestireno cristalino). Durante la recolección de las muestras, después de abrir el tubo, la tapa se colocará hacia arriba y sobre una superficie limpia, con el objeto de que la parte de la tapa que después entra en contacto con la muestra, no se contamine.

## Reactivos

Todos los reactivos deben ser American Chemical Society (A.C.S.) grado analítico o mejores.

1. Agua destilada desionizada - ultrapura (18,2 MΩ.cm) obtenido del sistema Milli-Q PLUS System (Millipore Corporation).
2. Patrones certificados procedentes del Centro Toxicológico de Québec (CTQ), Canadá (Interlaboratory Comparison Program for Metals in Biological Matrices, Institut National de Santé Publique, Centre de Toxicologie, Québec, Canada).

## Procedimiento

1. Limpieza del equipo

Las copas multipropósito y material a utilizar tanto en la toma de muestras como en el análisis de las mismas fueron tratados previamente con ácido nítrico - HNO<sub>3</sub> al 10% por 24 horas, seguidos por un lavado con cantidades abundantes con agua destilada desionizada (Milli-Q) y secadas antes de su uso (3).
2. Recolección y transporte de muestras
  - Extraer 5 mL de sangre. Con ello se extraerá suero suficiente para la determinación (2-3 mL), en tubos de poliestireno cristalino.
  - Separación del suero por prácticas de laboratorio clínico (9).
  - Rotular los tubos con el nombre del paciente y la fecha de toma de la muestra. Marcar los tubos con tinta que no se borre con la humedad cuando este sea puesto a bajas temperaturas (4°C o a -20°C).

### 3. Análisis de muestras

- Los patrones y muestras fueron preparadas por duplicado
- Pipetear la dilución de la muestra de suero (100 µL de muestra + 500 µL de agua destilada desionizada ultra pura – Milli-Q) dentro de la copa multipropósito y mezclar muy bien (homogenizar 100 veces aproximadamente con la micropipeta multicanal)
- Calibrar el espectrofotómetro de absorción atómica de acuerdo a las instrucciones del fabricante usando una longitud de onda de 309,3 nm y usando el programa sugerido por Perkin-Elmer Corporation
- Inyectar 20 µL de muestra dentro del horno de grafito y 10 µL de volumen alterno de Nitrato de paladio (0,075%)
- Programar el horno Adaptado por el Grupo Salud Ambiental – SRNL, del Instituto Nacional de Salud.

Etapa	Temperatura °C	Tiempo (S)		Lectura	Flujo Gas interno/µL	
		Rampa	Espera			
1	Secado I	70	5	15	-----	300 µL
2	II	90	10	10	-----	300 µL
3	III	110	30	5	-----	300 µL
4	IV	150	15	10	-----	300 µL
5	Calcinado I	800	15	10	-----	300 µL
6	II	1300	15	10	-----	300 µL
7	Atomizado	2700	0	5	*	Read Stop
8	Limpieza	2800	1	5	-----	Flow x (5) 300 µL

\* Lectura realizada durante la atomización

### Calibración y Estandarización

1. Patrones certificados de sueros procedentes del CTQ de 17,8, 37,8, 43,2, 54,0 y 78,2 µg/L fueron usados. Estas muestras patrón fueron preparadas diariamente de la misma manera como las muestras, correctamente diluidas.

2. El equipo fue calibrado para leer directamente en absorbancias (Abs) y los resultados son reportados en unidades de concentración ( $\mu\text{g/L}$ ).
3. Un registrador también puede ser usado si la altura del pico o las capacidades de la calibración integrada no son disponibles.

### **Cálculos**

Los cálculos no son necesarios si la calibración directa es usada, de lo contrario se hace la curva de calibración ajustando por mínimos cuadrados e interpolando las absorbancias obtenidas de las muestras problema.

### **Bibliografía consultada**

1. **Altmann P, Cunningham J, Dhanesha U, Ballard M, Thompson J, Marsh F.** 1999. Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminium sulphate: retrospective study of the Camelford water incident. *BMJ.* 319:807-811.
2. **Fernández J, Rodríguez P, Petraglia A, Laborde A, Dibello N, Mazzuchi N.** 1985. Importancia del aluminio en la hemodiálisis crónica. *Rev Med Urug.*1:34-40
3. **Fernández-Martín JL, Menéndez-Fraga P, Canteros MA, Díaz-López B, Cannata-Andía JB.** 1994. Binding of aluminium to plasma proteins: comparative effect of desferrioxamine and deferiprone (L1). *Clin Chim Acta.* 230:137-145
4. **Nackowski SB.** 1988. Aluminium in serum. *Methods for Biological Monitoring. A Manual for Assessing Human Exposure to Hazardous Substances. First Edition.* Edited by Theodore J. Kneip and John V. Crable. American Public Health Association. Washington, DC., p. 123-126.
5. **Pradilla G.** 1989. Neurotoxicología del aluminio. *Médicas UIS.* 3:144-146.

6. **Sanz-Medelt A, Roza RR, Gonzalez R, Noval A.** 1987. Atomic Spectrometric Methods (Atomic absorption and inductively coupled plasma atomic emission) for the determination of aluminium at the parts per billion level in biological fluids. *J Analytical Atomic Spectrometry.* 2:177-184.
7. **Sariego-Muñiz C, Fernández-Martín JL, Marchante-Gayón JM, García-Alonso JI, Cannata-Andía JB, Sanz-Mendel A.** 2001. Reference values for trace and ultratrace elements in human serum determined by double-focusing ICP-MS. *Biol Trace Element Res.* 81:259-272.
8. **Serrano M, González A, Douthat W, Acuña G. Fernández JL, Menéndez P, Cannata JB.** 1994. Control multicéntrico de aluminio en líquidos de diálisis: viabilidad y repercusión sobre los niveles de aluminio sérico. *Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral. Hospital Central de Asturias. Oviedo,* p. 75-78
9. **Servicio de Salud del Principado de Asturias.** 2004. Normas para la recogida de sueros, aguas y solución final de diálisis para la determinación de aluminio. Edi. 01. *Servicio de Metabolismo Oseo y Mineral. Hospital Central de Asturias. Oviedo, Asturias,* p. 1.
10. **Slavin W.** 1984. Aluminum. *Individual Metals. Graphite Furnace AAS a Source Book.* Perkin Elmer Corporation. Norwalk, USA, p. 69-74
11. **Spencer PS.** 2000. Aluminum and its compounds. *Experimental and Clinical Neurotoxicology. Second edition.* Edited by Spencer PS and Schaumburg HH. Oxford University Press. New York, p. 142-151.



## ANEXO No. 3

### ALUMINIO EN AGUA

**Método:** Fernández-Martín JL *et al.* 1994 (3) y García M y Terry 1997 (4). Adaptado por el por el Grupo Salud Ambiental de la Subdirección Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud.

#### Resumen

La muestra de agua se analiza directamente. El aluminio contenido en la muestras es determinado usando espectrofotometría de absorción atómica horno de grafito con corrector de lámpara de deuterio a 309,3 nm (3,4).

#### Condiciones generales

Longitud de onda:	309,3 nm
Slit:	0,7 nm, alterno
Intensidad (LCH):	25 mA, lámpara de cátodo hueco
Tipo de tubo:	Horno de grafito recubierto pirolíticamente
Tiempo de integración:	3 s
Volumen de inyección:	20 µL
Volumen alterno de:	10 µL (Pd(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> /H NO <sub>3</sub> ca. 15%), al 0.075%
Réplicas:	3
Gas purga:	Argón 45 psi
Calibración pirómetro:	Temperatura de atomización (2700°C, 5":25" a 5":27")

## **Rango de Trabajo**

4. El Rango Lineal de trabajo hallado experimentalmente fue de: 0,5 a 40  $\mu\text{g/L}$  en agua usando el interruptor de flujo de gas sobre el horno de grafito.
5. La sensibilidad del método según los parámetros usados y bajo las condiciones dadas al horno es de 0,9792  $\mu\text{g/L}$  de absorbancia aproximadamente, para un estándar de 40  $\mu\text{g/L}$
6. El Límite de detección, según las condiciones de trabajo fue de: 0,7113  $\mu\text{g/L}$

## **Valores guía de aluminio en agua**

- Valor máximo aceptable de aluminio en agua de redes de distribución: 0,2 mg/L (200  $\mu\text{g/L}$ ) (6,7,11,12).
- Valor máximo permitido de aluminio en agua para hemodiálisis: 0,01 mg/L (10  $\mu\text{g/L}$ ), cumpliendo con las Normas de pureza y calidad del agua para hemodiálisis (1,2,5,8,11,12).

## **Interferencias**

La determinación de aluminio en agua tiene las interferencias propias de la matriz, se recomienda un estándar de Aluminio certificado, estas interferencias pueden ser controladas por la adición de una sal alcalina (cloruro de potasio o lantano al 0,1% o más) para muestras y estándares. La señal de aluminio reportada aumenta en presencia de hierro, titanio, fluoroborato y ácido acético. La silicona disminuye levemente la señal de aluminio (9).

## **Precisión y Exactitud**

La precisión determinada de 45 réplicas en diferentes series fue de 103,4% para el control de 20 µg/L. En otros controles de 7,5 y 40,0 µg/L se obtuvieron coeficientes de variación de 4,26 y 1,23% respectivamente.

La exactitud obtenida con patrones y según las concentraciones de aluminio que presentan es de 100,3 a 101,3% (porcentaje de desviación del valor teórico o diana). El porcentaje de recuperación con relación a los patrones de 10,0 y 30,0 µg/L, empleados fue de 99,10% y 100,1% respectivamente.

La desviación estándar relativa del procedimiento fue estimada en 3,11%.

## **Ventajas y Desventajas**

8. Este método tiene la sensibilidad necesaria para las determinaciones de aluminio en fluidos de diálisis. Tiene buena precisión, exactitud y es muy sensible para la determinación de trazas.
9. El tiempo de lectura por muestra es extenso (2'41")
10. Las altas temperaturas de atomización (2700 °C) pueden deteriorar rápidamente el horno de grafito, disminuyendo la reproducibilidad
11. El procedimiento es de cuidado especialmente en el lavado y tipo de material a emplear.
12. Se requiere de un volumen alterno de modificador de matriz (nitrato de paladio), lo cual prolonga más el tiempo de lectura por muestra.

## Material y Equipos

### 1. Espectrofotómetro de absorción atómica

- Espectrofotómetro de absorción atómica con horno de grafito. Control reproducible de tiempos y temperatura, durante el secado, calcinado y atomizado.
- Lámpara de cátodo hueco de aluminio
- Corrector de fondo con lámpara de deuterio
- Gas de purga, argón de alta pureza. No se debe emplear nitrógeno ya que se forman nitratos y decrece la sensibilidad

### 2. Micropipetas de 5 a 10 y 200 a 1000 $\mu\text{L}$

### 3. Puntas plásticas

4. Copas multipropósito y tubos para la recolección de la muestra. Se usarán única y exclusivamente tubos de plástico (poliestireno cristalino). Durante la recolección de las muestras, después de abrir el tubo, la tapa se colocará hacia arriba y sobre una superficie limpia, con el objeto de que la parte de la tapa que después entra en contacto con la muestra, no se contamine.

## Reactivos

Todos los reactivos deben ser American Chemical Society (A.C.S.) grado analítico o mejores.

3. Agua destilada desionizada - ultrapura (18,2  $\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$ ) obtenido del sistema Milli-Q PLUS System (Millipore Corporation).
4. Patrón certificado de trazas de metales, Ref. QCI-016-1, Lot. 002076, Solvente (Matriz):5% Acido Nítrico, de 504 ppb de aluminio ( $\mu\text{g/L}$ ). Las soluciones estándar preparadas obedecían a concentraciones entre 5 y 200 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ), considerando que para los líquidos de diálisis la curva es lineal hasta 40 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ), y para la interpolación de las

absorbancias de las aguas de la red de distribución se requerían concentraciones entre 40 y 200 ppb ( $\mu\text{g/L}$ ).

## **Procedimiento**

### **4. Limpieza del equipo**

Las copas multipropósito y material a utilizar tanto en la toma de muestras como en el análisis de las mismas fueron tratados previamente con ácido nítrico -  $\text{HNO}_3$  al 10% por 24 horas, seguidos por un lavado con cantidades abundantes con agua destilada desionizada (Milli-Q) y secadas antes de su uso (3).

### **5. Recolección y transporte de muestras**

- Las muestras de agua fueron recolectadas en tubos de poliestireno cristalino. Se requieren 10 mL aproximadamente para el análisis y repetir si es necesario (10).
- Rotular los tubos con el tipo de muestra y la fecha de toma. Marcar los tubos con tinta que no se borre con la humedad cuando este sea puesto a bajas temperaturas ( $4^\circ\text{C}$ ), (No Congelar).

### **6. Análisis de muestras**

- Los patrones y muestras fueron preparadas por duplicado
- Pipetear 600  $\mu\text{L}$  de muestra de agua bien homogenizada dentro de la copa multipropósito
- Calibrar el espectrofotómetro de absorción atómica de acuerdo a las instrucciones del fabricante usando una longitud de onda de 309,3 nm y usando el programa sugerido por Perkin-Elmer Corporation
- Inyectar 20  $\mu\text{L}$  de muestra dentro del horno de grafito y 10  $\mu\text{L}$  de volumen alterno de Nitrato de paladio (0,075%)

- Programar el horno Adaptado por el Grupo Salud Ambiental – SRNL, del Instituto Nacional de Salud.

	Etapa	Temperatura °C	Tiempo (S)		Lectura	Flujo Gas interno/μL
			Rampa	Espera		
1	Secado I	70	5	15	-----	300 μL
2	II	90	10	10	-----	300 μL
3	III	110	30	5	-----	300 μL
4	IV	150	15	10	-----	300 μL
5	Calcinado I	800	15	10	-----	300 μL
6	II	1300	15	10	-----	300 μL
7	Atomizado	2700	0	5	*	Read Stop
8	Limpieza	2750	1	5	-----	Flow x (5) 300 μL

\* Lectura realizada durante la atomización

### Calibración y Estandarización

- Soluciones estándar de trabajo de 7,5, 10, 15, 20, 30 y 40 ppb fueron preparadas para la curva de calibración del agua de diálisis, concentraciones de 40, 75, 100, 150 y 200 ppb fueron preparadas para interpolar las absorbancias de las muestras del agua de las redes de distribución, estos estándares fueron preparados diariamente de la misma manera como las muestras.
- El equipo fue calibrado para leer directamente en absorbancias (Abs) y los resultados son reportados en unidades de concentración (μg/L).
- Un registrador también puede ser usado si la altura del pico o las capacidades de la calibración integrada no son disponibles.

### Cálculos

Los cálculos no son necesarios si la calibración directa es usada, de lo contrario se hace la curva de calibración ajustando por mínimos cuadrados e interpolando las absorbancias obtenidas de las muestras problema.


## Bibliografía consultada

1. **American National Standards Institute, Inc, Association for the Advancement of Medical Instrumentation.** 2001. Water treatment equipment for hemodialysis applications. Arlington, p. 1-24.
2. **Association for the Advancement of Medical Instrumentation.** 2004. Dialysate for hemodialysis. Arlington, p. 1-77.
3. **Fernández-Martín JL, Menéndez-Fraga P, Canteros MA, Díaz-López B, Cannata-Andía JB.** 1994. Binding of aluminium to plasma proteins: comparative effect of desferrioxamine and deferiprone (L1). *Clin Chim Acta.* 230:137-145
4. **García M, Terry CC.** 1997. Características químicas de las aguas destinadas a la hemodiálisis en hospitales de Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 35:7-10
5. **León D, Ordóñez E, Muñoz JE, Rodríguez K, Robayo A, Rodríguez R, et al.** 2005. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica - ERC- Basada en la evidencia. Colombia. Ministerio de la Protección Social, Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social. Bogotá, D.C, p. 1-56.
6. **Ministerio de la Protección Social, Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial.** 2007. Características físicas y químicas del agua para consumo humano, Capítulo II, Artículo 7. Características químicas que tienen consecuencias económicas e indirectas sobre la salud humana. Resolución 2115 de 2007. Bogotá, D.C., p. 1-23.
7. **Ministerio de la Protección Social.** 2007. Sistema para la protección y control de la calidad de agua para consumo humano. Decreto 1575 de 2007. Bogotá, D.C., p. 1-14.
8. **Pérez R, González E, Ceballos F, Escallada R, Gómez MI, Martín-Rabadán P y col.** 2003. Guías de gestión de calidad del líquido de diálisis (LD). Sociedad Española de Nefrología. España, p. 1-80.
9. **Perkin-Elmer.** 1982. Aluminium. Analytical Methods for atomic absorption spectrophotometry. Standard Conditions. Standard Atomic Absorption Conditions for Aluminium. Norwalk, Connecticut, USA, p. 13-14

10. **Servicio de Salud del Principado de Asturias.** 2004. Normas para la recogida de sueros, aguas y solución final de diálisis para la determinación de aluminio. Edi. 01. Servicio de Metabolismo Oseo y Mineral. Hospital Central de Asturias. Oviedo, Asturias, p. 1.
11. **Suay L, Ballester F.** 2002. Revisión de los estudios sobre exposición al aluminio y enfermedad de Alzheimer. Rev Esp Salud pública. 76:645-658.
12. **World Health Organization.** 2004. Aluminium. Guidelines for drinking-water quality. Third Edition. WHO Library Catalogin in Publication data. Geneva, p. 301-303.



## ANEXO No. 4

 Instituto Nacional de Salud	SUBPROCESO LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA RED NACIONAL DE LABORATORIOS	CARTA DE CONTROL	Página 1 de 1
			Versión N° 00
		Código: REG-R02003-4049	Fecha próxima revisión: 2010/11

### Carta de control

DETERMINACION DE ALUMINIO EN SUERO PACIENTES HD  
 SOLUCION CONTROL DE 37.8 µg/L  
 RESPONSABLE: OMAYDA CARDENAS BUSTAMANTE

Nr	Fecha (d/m/a)	Resultado	Unid	Observaciones
1	15/04/08	39.50	µg/L	
2	22/05/08	35.20	µg/L	
3	22/05/08	38.30	µg/L	
4	20/06/08	41.30	µg/L	
5	20/06/08	40.20	µg/L	
6	10/7/2008	36.80	µg/L	
7	21/07/08	41.40	µg/L	
8	21/07/08	35.10	µg/L	
9	21/07/08	36.20	µg/L	
10	22/07/08	36.00	µg/L	
11	22/07/08	39.90	µg/L	
12	22/07/08	36.60	µg/L	
13	25/08/08	37.60	µg/L	
14	25/08/08	39.70	µg/L	
15	26/08/08	36.60	µg/L	
16	26/08/08	37.70	µg/L	
17	26/08/08	34.50	µg/L	
18	28/08/08	34.70	µg/L	
19	28/08/08	35.00	µg/L	
20	22/09/08	36.90	µg/L	

\* = Fuera del Límite de acción, \*\* = Fuera del Límite de alerta

### Datos estadísticos

Promedio	37.46
Desviación estándar	2.21
2 x Desviación estándar	4.42
3 x Desviación estándar	6.63

### Límites

Usar los límites de:

**Carta 1**

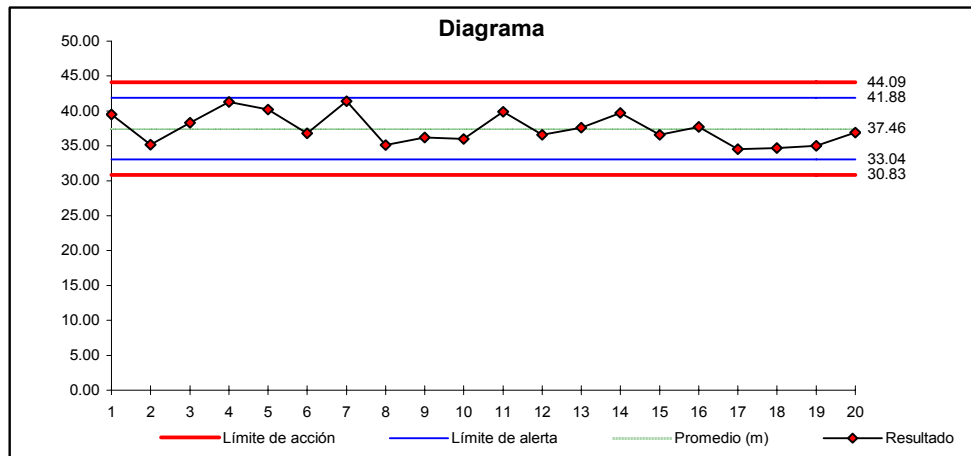
#### Estadística de la Carta 1

Promedio (m)	37.46
Desviación estándar (s)	2.21
2 x Desviación estándar	4.42
3 x Desviación estándar	6.63


Límite de alerta **2** Dev. estándar  
 Límite de acción **3** Dev. estándar

Límite de alerta inferior **33.04** (m-2s)  
 Límite de alerta superior **41.88** (m+2s)

Límite de acción inferior **30.83** (m-3s)  
 Límite de acción superior **44.09** (x+3s)



Comentarios:

 <b>Instituto Nacional de Salud</b>	<b>SUBPROCESO LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA</b> <b>RED NACIONAL DE LABORATORIOS</b>	<b>CARTA DE CONTROL</b>	Página 1 de 1
			Versión N° 00
		Código: REG-R02003-4049	Fecha próxima revisión: 2010/11

### Carta de control

DETERMINACION DE ALUMINIO EN SUERO PACIENTES HD  
 SOLUCION CONTROL DE 37.8 µg/L  
 RESPONSABLE: OMAIDA CARDENAS BUSTAMANTE

Nr	Fecha (d/m/a)	Resultado	Unid	Observaciones
1	22/09/08	38.70		
2	22/09/09	36.90		
3	22/09/08	38.70		
4	22/09/08	36.30		
5	22/09/08	39.40		
6	2/10/2008	38.30		
7	2/10/2008	37.70		
8	3/10/2008	37.50		
9	3/10/2008	38.40		
10	6/10/2008	40.50		
11	6/10/2008	37.80		
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

\* = Fuera del Límite de acción, \*\* = Fuera del Límite de alerta

### Datos estadísticos

Promedio	38.20
Desviación estándar	1.16
2 x Desviación estándar	2.32
3 x Desviación estándar	3.48

### Límites

Usar los límites de:

**Carta 1**

#### Estadística de la Carta 1

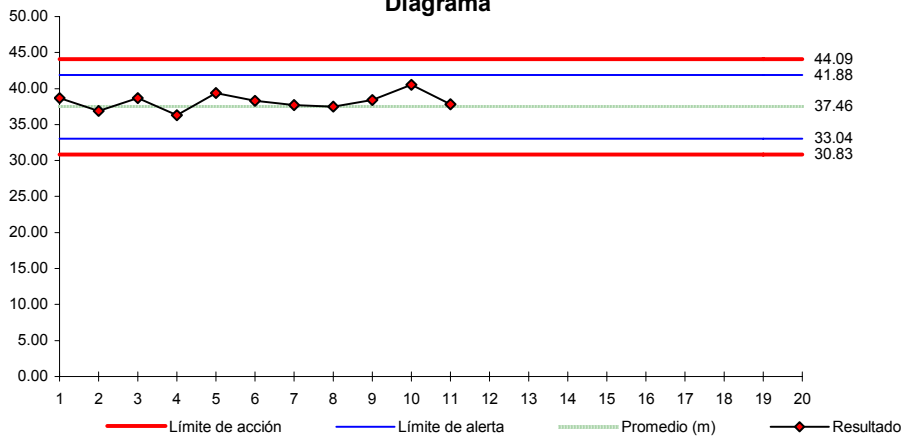
Promedio (m)	37.46
Desviación estándar (s)	2.21
2 x Desviación estándar	4.42
3 x Desviación estándar	6.63

Límite de alerta **2** Dev. estándar  
 Límite de acción **3** Dev. estándar

Límite de alerta inferior **33.04** (m-2s)  
 Límite de alerta superior **41.88** (m+2s)

Límite de acción inferior **30.83** (m-3s)  
 Límite de acción superior **44.09** (m+3s)

### Diagrama



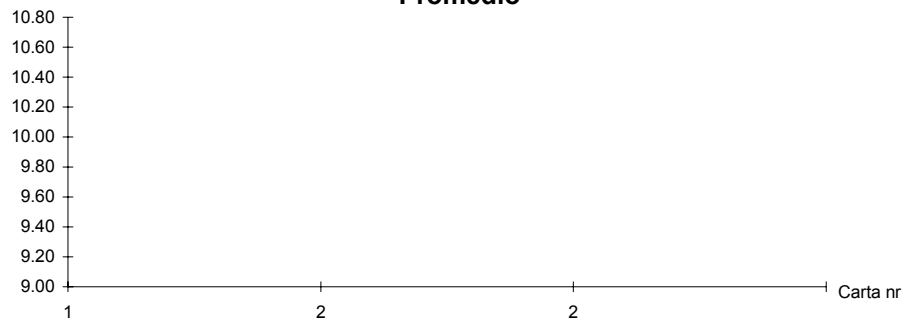
### Comentarios:

**Carta de control DETERMINACION DE ALUMINIO EN SUERO PACIENTES HD - Resumen**

**Carta de control**

Carta de control	Fecha de inicio	Fecha de término	Promedio	Desviación-estándar	Nr de análisis
1	15/04/08	22/09/08	37.46	2.21	20
2	22/09/08	10/06/2008	38.20	1.16	11
2	22/09/08	10/06/2008	38.20	1.16	11

**Promedio**



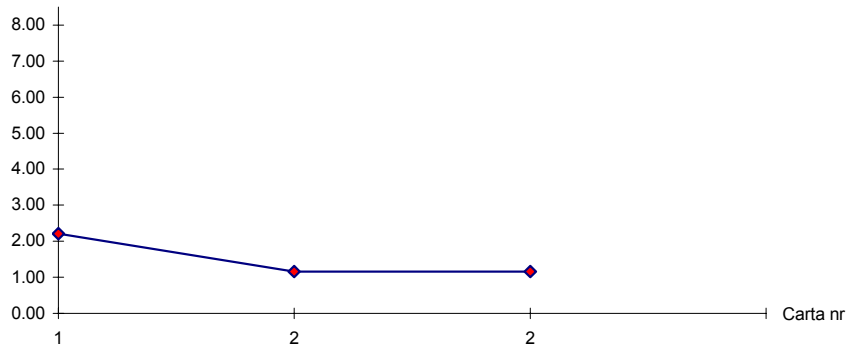
Promedio de las cartas de control:

37.95


Desviación estándar:

0.43

**Desviación estándar**



## ANEXO No. 5

 Instituto Nacional de Salud	SUBPROCESO LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA RED NACIONAL DE LABORATORIOS	CARTA DE CONTROL	Página 1 de 1
			Versión N° 00
		Código: REG-R02003-4049	Fecha próxima revisión: 2010/11

### Carta de control

DETERMINACION DE ALUMINIO EN AGUA  
 SOLUCION CONTROL DE 15 ppb  
 RESPONSABLE: OMAIDA CARDENAS BUSTAMANTE

Nr	Fecha (d/m/a)	Resultado	Unid	Observaciones
1	11/2/2008	15.30		
2	11/2/2008	15.50		
3	11/2/2008	16.70		**
4	11/2/2008	15.40		
5	15/2/2008	15.60		
6	15/2/2008	14.70		
7	25/3/2008	14.40		
8	25/3/2008	14.90		
9	25/3/2008	14.60		
10	25/3/2008	14.60		
11	18/4/2008	15.07		
12	18/4/2008	15.30		
13	18/4/2008	15.19		
14	18/4/2008	14.52		
15	18/4/2008	14.82		
16	18/4/2008	14.67		
17	18/4/2008	16.56		
18	18/4/2008	16.56		
19	30/4/2008	14.96		
20	30/4/2008	15.09		

\* = Fuera del Límite de acción, \*\* = Fuera del Límite de alerta

### Datos estadísticos

Promedio	15.22
Desviación estándar	0.69
2 x Desviación estándar	1.37
3 x Desviación estándar	2.06

### Límites

Usar los límites de:

**Carta 1**

#### Estadística de la Carta 1

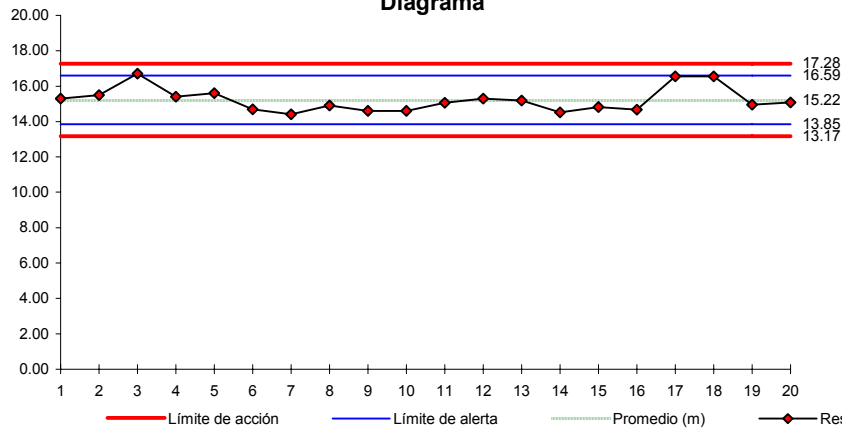
Promedio (m)	15.22
Desviación estándar (s)	0.69
2 x Desviación estándar	1.37
3 x Desviación estándar	2.06

Límite de alerta **2** Dev. estándar  
 Límite de acción **3** Dev. estándar


Límite de alerta inferior **13.85** (m-2s)  
 Límite de alerta superior **16.59** (m+2s)

Límite de acción inferior **13.17** (m-3s)  
 Límite de acción superior **17.28** (m+3s)

### Diagrama



### Comentarios:

 <b>Instituto Nacional de Salud</b>	<b>SUBPROCESO LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA</b> <b>RED NACIONAL DE LABORATORIOS</b>	<b>CARTA DE CONTROL</b>	Página 1 de 1
			Versión N° 00
		Código: REG-R02003-4049	Fecha próxima revisión: 2010/11

### Carta de control

DETERMINACION DE ALUMINIO EN AGUA  
 SOLUCION CONTROL DE 15 ppb  
 RESPONSABLE: OMAIDA CARDENAS BUSTAMANTE

Nr	Fecha (d/m/a)	Resultado	Unid	Observaciones
1	30/4/2008	15.03		
2	30/4/2008	14.47		
3	30/4/2008	14.88		
4	30/4/2008	14.68		
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

\* = Fuera del Límite de acción, \*\* = Fuera del Límite de alerta

### Datos estadísticos

Promedio	14.77
Desviación estándar	0.24
2 x Desviación estándar	0.49
3 x Desviación estándar	0.73

### Límites

Usar los límites de: **Carta 1**

#### Estadística de la Carta 1

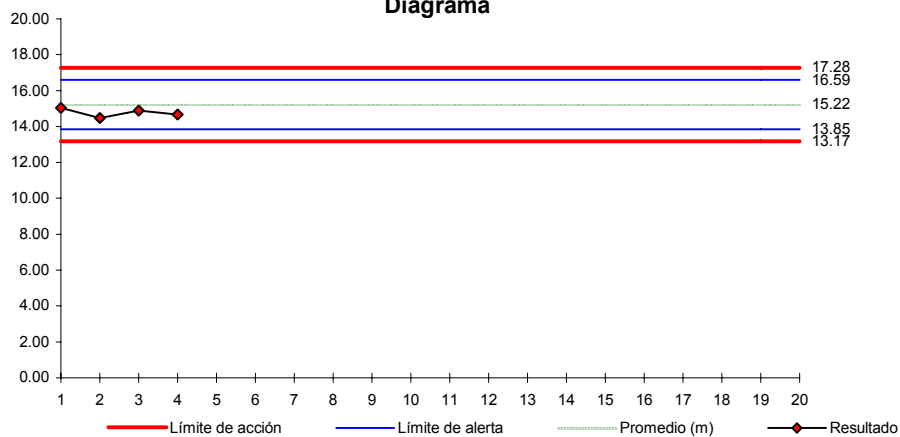
Promedio (m)	15.22
Desviación estándar (s)	0.69
2 x Desviación estándar	1.37
3 x Desviación estándar	2.06

Límite de alerta **2** Dev. estándar  
 Límite de acción **3** Dev. estándar

Límite de alerta inferior **13.85** (m-2s)  
 Límite de alerta superior **16.59** (m+2s)

Límite de acción inferior **13.17** (m-3s)  
 Límite de acción superior **17.28** (m+3s)

### Diagrama



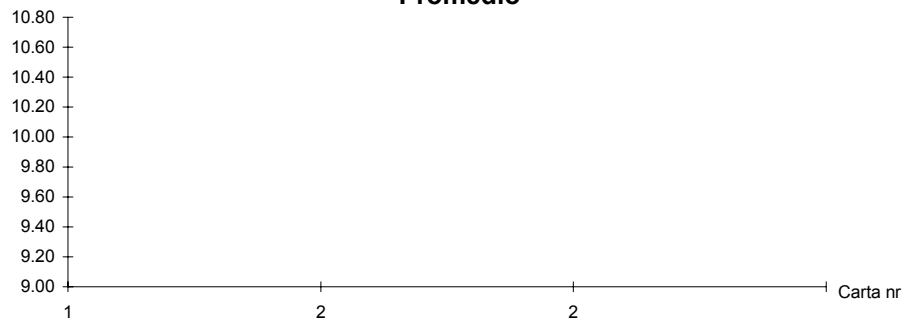
### Comentarios:

**Carta de control DETERMINACION DE ALUMINIO EN AGUA - Resumen**

**Carta de control**

Carta de control	Fecha de inicio	Fecha de término	Promedio	Desviación-estándar	Nr de análisis
1	02/11/2008	30/4/2008	15.22	0.69	20
2	30/4/2008	30/4/2008	14.77	0.24	4
2	30/4/2008	30/4/2008	14.77	0.24	4

**Promedio**



Promedio de las cartas de control:

14.92

Desviación estándar:

0.26

**Desviación estándar**

