

CANTABRIA ACADÉMICA

Tema: Oligoelementos y Salud

*Son los envases de aluminio un peligro
para la salud?*

*Aluminio: toxicidad y aspectos
metabólicos*

Dr^a María Dolores Fernández González



Diciembre 2025

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE CANTABRIA

Nº 380

*Son los envases de aluminio un peligro
para la salud?
Aluminio: toxicidad y aspectos
metabólicos*

Dr^a María Dolores Fernández González



Diciembre 2025

Esta conferencia fue impartida en el Salón de Actos del Colegio de Médicos de Cantabria, el 30 de octubre de 2024.
La conferenciante fue presentada por la Dra. M^a Teresa García Unzueta, Bioquímica Clínica del HUMV y Académica Correspondiente de esta Real Academia.

CANTABRIA ACADÉMICA

Fundada en 1970 por el Dr. D. Francisco Vázquez de Quevedo
Real Academia de Medicina de Cantabria
Colegio Oficial de Médicos de Cantabria
C/ Ataúlfo Argenta, 33
39004 Cantabria (España)
Telf: + 34 645 943 756
www.ramcantabria.es
administracion@acimecan.com

La Real Academia de Medicina de Cantabria es una Asociación de Utilidad Pública inscrita en el Registro de Asociaciones de Cantabria con el número 537

ÍNDICE

1. Aluminio: su presencia en la materia inerte y relación con el ser vivo . .	5
2. Usos y Empleo	7
3. Manifestación de la toxicidad del aluminio: breve historia	9
4. Incorporación y metabolismo del aluminio en el ser humano.	11
5. Papel de aluminio procedente de la administración de medicamentos . .	19
6. Transferencia de aluminio durante la hemodiálisis	21
7. Efectos tóxicos en la sobrecarga aluminica.	25
8. Comportamiento de la sobrecarga aluminica cuando el trasplante renal posibilita la eliminación del Aluminio acumulado	29
9. Interés clínico de la determinación de aluminio e intervalos de valores de referencia.	38
10. Metodología para la medición de Aluminio en muestras de interés biológico	41
11. Disponibilidad de estándares para aseguramiento de calidad y fiabilidad de resultados	44
12. Bibliografía	48

Edita

Real Academia de Medicina de Cantabria
Subvencionada por la Consejería de Universidades e Investigación,
Medio Ambiente y Política Social

Junta directiva

Presidente: Dr. D. José A. Riancho Moral
Vicepresidente: Dr. D. Ángel Pazos Carro
Secretario: Dr. D. Domingo González-Lamuño Leguina
Vicesecretaria: D^a. María Dolores Fernández González
Tesorera: Dra. D^a. María Ángeles Ros Lasierra
Bibliotecario: José Ramón de Berrazueta Fernández

Impreso en Santander

Maquetación

Juan Carlos Abascal Fernández
ISBN: 978-84-0980571-5
Depósito Legal: SA 735-2025

El aluminio (Al), es un elemento que se encuentra ampliamente extendido en la corteza terrestre. Ocupa el tercer lugar por orden de abundancia, dentro de la serie de todos los elementos del sistema periódico. Sólo el silicio (Si) y el oxígeno (O), se encuentran en cantidades superiores.

El aluminio constituye aproximadamente el 8 % de la corteza terrestre, y está presente en

1. Aluminio: su presencia en la materia inerte y relación con el ser vivo

Se ignora si es esencial para la vida, en los sistemas biológicos se presenta como aluminio (III) y puede causar interferencias en la actividad bioquímica de otros iones como el magnesio (II) y el hierro (II).

Considerando el hecho de su abundancia en la materia inerte que nos rodea, es lógico pensar que existe un contacto permanente entre el aluminio y la materia viva. No obstante, y a pesar de su abundancia, nos encontramos que la materia viva tiene concentraciones muy bajas en aluminio del orden de microgramos por litro para los fluidos y microgramos por gramo para los tejidos biológicos. Este elemento se encuentra en todas las especies de vertebrados y especies vegetales

En el ser humano, el contenido total en un adulto se estima que es una pequeña cantidad que oscila entre 800 y 1000 mg. (Tsalev DL, 1983). La bibliografía muestra dispersión de datos, pero siempre dentro de este rango.

Todo el ambiente que nos rodea es una fuente potencial de incorporación de aluminio por lo que es evidente que los organismos vivos deben disponer de sistemas activos que posibilitan su eliminación.

Hasta el momento presente no se ha podido demostrar si el aluminio tiene o no carácter de elemento esencial. Se encuentra

presente en los tejidos fetales, este hecho ha conducido a pensar que es posible que a concentraciones muy bajas pueda jugar un papel de esencialidad, pero este supuesto permanece en el campo de la teoría, porque debido a sus características de ubicuidad es muy difícil producir un estado carencial en modelos experimentales animales por lo que no existen trabajos en esta línea.

Presencia del aluminio en la naturaleza

Aluminio en la litosfera

Debido a su actividad química se encuentra siempre combinado con otros elementos, pero nunca en estado elemental.

El aluminio existe en las arcillas, minerales y rocas, en el aire y en el agua, siempre formando compuestos. Tiene una gran afinidad por el oxígeno con el que forma la alúmina que se encuentra mayoritariamente en los suelos y arcillas.

Junto con el silicio y el oxígeno forma los silicatos aluminicos, es en esta forma como se encuentra en la mayoría de las rocas y sus productos de disgregación.

Otros muchos minerales tienen como integrante al aluminio, (más de 300 minerales diferentes que se encuentran en la corteza terrestre).

Aluminio en el aire

El aire que respiramos contiene aluminio en forma de aluminosilicatos asociados con partículas de polvo de procedencia diversa: el suelo, los productos de combustión, el humo de los cigarrillos, etc., (Alasfar RH and Isaifan RJ, 2021). Como resultado, el ambiente contiene aluminio en forma de óxido y silicato de aluminio principalmente. Las cantidades de aluminio que se encuentran en el ambiente son del orden de unos pocos microgramos por metro cúbico y varían según las distintas localidades. La monitorización de

su presencia se hace como parte del análisis de partículas en suspensión (TSP) y tamaño (PM10) inferior a 10 micrómetros

Aluminio en el agua

La mayoría de los compuestos de aluminio, que se encuentran en la litosfera, son insolubles en el agua y sólo una pequeña fracción del Aluminio de estos compuestos pasan al agua.

La cantidad de aluminio en las aguas naturales es variable y dependiente de las características geofísicas y ambientales.

La presencia de aluminio en disolución es mayor en las aguas ácidas en consecuencia la contaminación que provoca acidez en las aguas produce elevación del contenido en Aluminio (Fairman, B., Sanz-Medel, A., 1995).

En las ciudades las aguas de suministro contienen iones y materia en suspensión y para eliminarlo se emplean compuestos de Aluminio por su propiedad de actuar como floculante.

Así mismo cuando las aguas son duras las cantidades empleadas de estos compuestos floculantes de aluminio son más elevadas, dando lugar a incrementos en el contenido de aluminio disuelto que es de 10 a 15 veces mayor que los encontrados en las aguas naturales.

El aluminio en agua natural varía entre 5 y 10 $\mu\text{g/L}$ (0,2-0,4 $\mu\text{mol/L}$)

El Aluminio en aguas tratadas puede llegar hasta 1.000 $\mu\text{g/L}$ (37 $\mu\text{mol/L}$)

2. Usos y Empleo

El aluminio presenta unas propiedades fisicoquímicas excepcionales, que lo convierten en un elemento sumamente útil y adecuado lo que promueve su uso en multitud de procesos y aplicaciones.

Compuestos de aluminio

Los compuestos de aluminio se usan en el tratamiento de productos de la industria alimentaria, textil, farmacéutica, cosmética y metalúrgica.

Aluminio metal

El aluminio en el estado metálico presenta una serie de características que hacen que sea el metal más empleado, junto con el hierro y el acero.

En estado metálico es un excelente conductor del calor. Por otro lado, una superficie bien pulida de aluminio metal «superficies aluminizadas», refleja la energía luminosa como no lo hace ningún otro metal, por este motivo se emplea en espejos de instrumentación en astronomía y superficies reflectantes de instrumentos ópticos.

También es un buen conductor de la electricidad, se emplea en líneas de transmisión de alto voltaje y el metal recubierto con una fina película de óxido de aluminio es muy resistente a la corrosión. Por último, en aleaciones con otros metales forma productos muy resistentes y ligeros.

Empleo en la industria alimentaria

Envases para el cocinado, latas de aluminio para conservas, tetrabrik (interior revestido de Aluminio). Hay toda una línea de envases y embalajes desechables de aluminio para transporte de alimentos, equipos y maquinaria de procesamiento alimentario en los que se usa como componente el aluminio, compuestos empleados para dar mejor aspecto a los alimentos, compuestos usados en el horneado de productos alimenticios, colorantes alimentarios etc.

Obtención de Aluminio metal

Requiere varias etapas a partir de sus minerales:

El aluminio se obtiene a partir de la *Materia Prima: bauxita* (mineral)

Proceso Bayer: Bauxita----- Producción de Alúmina (Al O)

Proceso Hall-Héroult:Electrólisis de la Alúmina (Al O)

La última fase de obtención de aluminio metal se realiza por procedimientos de deposición electroquímica que es muy costoso en energía, lo que hace que la producción de aluminio sea una de las operaciones industriales que tiene un importante consumo energético.

El aluminio refinado o aleado se moldea en lingotes, láminas, extrusiones, o se utiliza en fundición para fabricar productos específicos como latas, componentes de automóviles, estructuras aeronáuticas, etc.

Reciclaje del aluminio

El reciclaje de los envases y material de aluminio es sencillo y con posibilidad de poder ser usado varias veces, por tanto, desde el punto de vista de recuperación tiene un marcado carácter de sostenibilidad, lo que hace que su uso sea preferencial, aunque su proceso de obtención sea realmente costoso.

3. Manifestación de la toxicidad del aluminio: breve historia

Durante mucho tiempo el aluminio había sido considerado como elemento inocuo: Claro ejemplo de ello son los múltiples usos tanto del aluminio metal como de sus compuestos.

Pero que el aluminio era un elemento que no entrañaba ningún riesgo para la salud, era simplemente y en el más amplio sentido de la palabra, una impresión.

Un análisis meticuloso de los estudios hechos sobre este elemento y que se recogen en la bibliografía, revela que su inocuidad era un supuesto en base a que sus efectos tóxicos sólo se habían manifes-

tado de forma esporádica en el hombre y en algunas experiencias realizadas sobre modelos experimentales animales.

En efecto, [Sposforth J. \(1921\)](#) describe en una breve nota publicada en *The Lancet*, los síntomas patológicos que se manifestaron en un obrero metalúrgico tras exposición prolongada a polvo industrial, que se sospechaba tenía un elevado contenido en aluminio.

En los años posteriores aparecen algunos estudios sobre el tema, que señalan su posible toxicidad ([Betts CT, 1926](#)). [Kopeloff et al. \(1942\)](#), son los primeros en describir el efecto epiléptico del hidróxido de aluminio, cuando éste se administra subduralmente en modelos experimentales animales. Posteriormente, observan que los compuestos de aluminio producen degeneración neurofibrilar en el cerebro de los conejos, dando lugar a un tipo de alteración muy similar a la observada en los' pacientes con enfermedad de Alzheimer ([Klatzo et al., 1965](#)).

Tuvieron que pasar varios años, hasta que, en 1970, las condiciones peculiares de un grupo de pacientes tratados de una forma nueva, «se trataba de los enfermos con insuficiencia renal terminal incorporados a diálisis», les convierten en la diana sobre la que inciden una serie de alteraciones bioquímicas, al mismo tiempo que experimentan una nueva sintomatología con la manifestación de disfunciones clínicas importantes.

En 1971 un paciente severamente afectado fue dializado con agua destilada y mejoró sensiblemente. A partir de este hecho, no quedaba ya ninguna duda de que en el agua estaba el agente causal ([Posen GA., 1972](#)). Una larga lista de autores colabora con sus trabajos a corroborar está fundamentada sospecha ([Ward MK, 1978](#)).

Posteriormente, se analizan los hechos ocurridos en las distintas unidades de diálisis, donde había tenido lugar la enfermedad por intoxicación aluminica con carácter epidémico. Newcastle, Ottawa, Sheffield, Plymouth ([Leather HM, et al., 1981](#)); Johannesburgo ([Milne FJ 1982](#)) y en España: Santander ([De Francisco ALM 1983](#)), y Bilbao ([Gómez Ullate P, 1979](#)). En todas estas unidades, el agua de

estas localidades eran aguas duras lo que nos lleva al hecho de que para los preparados de diálisis se utilizasen aguas con un elevado contenido en Aluminio, por el empleo de compuestos de Aluminio para su tratamiento de potabilización y disminución de turbidez.

La polémica concluye con un trabajo publicado en «The New England», en el que sus autores (Alfrey AC, et al., 1972), realizan análisis para la determinación de aluminio a nivel de trazas, microgramos en sangre y tejidos, constatando que los contenidos en estos pacientes eran claramente más altos que los obtenidos para la población de referencia. Este hecho condujo a establecer que el Aluminio era causante de la encefalopatía dialítica que habían desarrollado los pacientes de algunas unidades de diálisis.

La encefalopatía dialítica y la osteodistrofia renal fracturante se manifestaron como las dos alteraciones más severas causadas por los elevados contenidos de aluminio que soportaba el organismo .de estos enfermos.

Dichas alteraciones aparecieron como cuadros clínicos nuevos, ambas se produjeron simultáneamente y en las mismas localidades y siempre en enfermos que estaban en tratamiento de diálisis renal, localidades de aguas duras y al mismo tiempo que recibían terapia con geles de aluminio para controlar la absorción del fósforo (King WS, 1981).

4. Incorporación y metabolismo del aluminio en el ser humano

A continuación, se comentan las distintas vías de incorporación del aluminio en el organismo humano y su posterior metabolismo.

4.1. Vía Digestiva

Los mecanismos de absorción por el tracto gastrointestinal son bastante complejos y poco conocidos, pues, aunque desde el punto de vista analítico actualmente se dispone de técnicas con la sensibilidad suficiente para su determinación, es un verdadero obstáculo el

problema de la contaminación y ubicuidad, constituyendo una seria limitación a las experiencias que permitan clarificarlos

La cantidad de aluminio absorbida en el tracto gastrointestinal depende fundamentalmente de la dieta. Los intervalos de la cantidad de aluminio absorbidos diariamente varían según los diferentes autores. sobre la base de datos de la Food and Drug Administración se calcula que la cantidad ingerida cada día es del orden de 20-30 mg de aluminio (FDA, 1982).

De acuerdo con Greger and Baier (1983), si la dieta fuese sólo a base de productos naturales el aporte de aluminio sería del orden de 2 a 10 mg por día, pero esta cifra se encuentra incrementada por el uso masivo que se hace de los compuestos de este elemento en multitud de procesos de la industria alimentaria, a saber: aditivos, espesantes, emulgentes, colorantes etc.

Por otro lado, a esta cantidad de aluminio procedente de la dieta, hay que sumar la fracción debida a los recipientes y línea de envasado, ya que, debido a sus características de maleabilidad, conducción del calor, etc., son muy utilizados. en resumen, la cifra total incorporada por día se calcula que es del orden de 20 a 50 mg.

La ingestión de cantidades más o menos elevadas de aluminio por parte de la población normal no ha preocupado, pero debemos tener en cuenta que además de los pacientes con insuficiencia renal (IRC) existen otros grupos de riesgo como son:

Los ancianos, en los que la absorción de aluminio está aumentada, probablemente debido a un aumento de la permeabilidad de la mucosa gástrica (Cao, Xi-Peng et al., 2023), pacientes con Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, niños especialmente los niños prematuros.

Otro apartado especial de incorporación de aluminio por la ingesta es el constituido por las aguas de suministro a las poblaciones ya relacionadas, que estando sometidas a procesos de eliminación de

turbidez y potabilización. (aguas de traída) con compuestos de aluminio tienen una tasa elevada de este elemento.

El aluminio contenido en las aguas, debido a sus características de ser una fracción disuelta, resulta más susceptible de sufrir transformaciones en función de la presencia de otras componentes y la hacen más absorbible a través de la mucosa gástrica en forma de aluminio (III), que el Aluminio de los alimentos que están en forma sólida.

En esta línea, la bibliografía nos muestra estudios poblacionales en los que se indica la posible relación entre la mayor incidencia de enfermedad de Alzheimer (50 % de incremento del riesgo), en aquellas localidades que tenían en sus aguas tratadas contenidos en aluminio superiores a 100 $\mu\text{g/L}$, en contraste con la incidencia que había en otras localidades cuyas aguas tenían valores de aluminio menores de 10 $\mu\text{g/L}$ (Martyn CN et al., 1989). Pero en este estudio se cuestionan ausencia de otros factores epidemiológicos que deberían haberse tenido en cuenta, así como el sistema de diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer (Ebrahim S., 1989) y recientes estudios exponen que esta relación no es concluyente. Claramente no hay evidencia entre la exposición al aluminio que también es usado profusamente en productos cosméticos, alimentarios, envasados etc, etc y el riesgo a la Enfermedad de Alzheimer, aunque si debe tenerse en cuenta seriamente su toxicidad (Rekka, E.A., Kourounakis, P.N., 2019).

4.2. Vía inhalatoria

En general, el aluminio puede estar presente en el aire en forma de partículas, como polvo de aluminio, y su inhalación es más común en ciertos entornos ocupacionales, como en la minería, la fabricación de aluminio o en trabajos donde se utiliza aluminio en polvo.

La cantidad de aluminio incorporado por vía inhalatoria depende de varios factores, incluidos la concentración de aluminio en el aire, la duración de la exposición, la solubilidad del compuesto de

aluminio inhalado, la tasa de respiración del individuo, y las condiciones del entorno.

Factores que considerar:

- a. **Concentración en el aire:** Las concentraciones de aluminio en el aire varían según el entorno. En áreas urbanas o industriales, los niveles pueden ser más altos debido a la actividad humana.
- b. **Duración de la exposición:** La cantidad de aluminio inhalado aumentará con la duración de la exposición. Trabajadores en industrias relacionadas con el aluminio pueden estar expuestos durante varias horas al día.
- c. **Solubilidad del compuesto de aluminio:** Los compuestos de aluminio solubles se absorben más fácilmente en el cuerpo que las partículas insolubles.
- d. **Tasa de respiración:** Las personas que realizan actividades físicas intensas inhalan más aire y, por lo tanto, pueden inhalar más partículas de aluminio.
- e. **Tamaño de las partículas:** Las partículas más pequeñas pueden penetrar más profundamente en los pulmones, lo que podría aumentar la absorción.

Proceso de Absorción por vía inhalatoria y Efectos:

Una vez inhalado, la mayoría del aluminio es expulsado del cuerpo a través del sistema mucociliar y de la tos, pero una pequeña fracción puede ser absorbida y transportada a otros órganos.

- *Entorno Ambiental:* las concentraciones de aluminio en el aire suelen ser inferiores a $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.
- Ya hace años que en algunos estados se reglamentaron límites de tolerancia para las concentraciones de compuestos

de aluminio en el aire, si bien se trata de límites suficientemente amplios que sólo se alcanzan en ambientes muy contaminados.

- *Ocupacional*: En entornos industriales, las concentraciones de aluminio pueden alcanzar niveles de varias decenas de microgramos por metro cúbico ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).
- La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) y la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) establecen límites de exposición para proteger a los trabajadores.

Estos límites definidos por organizaciones de salud y seguridad ocupacional varían según el país y la organización reguladora.

USA

- **Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA, por sus siglas en inglés) - Estados Unidos**: La OSHA establece un límite de exposición permisible (PEL) para el polvo respirable de aluminio de $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para la fracción total y $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para la fracción respirable en el aire de un entorno laboral
- **American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) - Estados Unidos**: Establece un valor límite umbral (TLV) de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para la fracción respirable de polvo de aluminio, basada en un promedio ponderado en el tiempo de 8 horas.

Unión Europea:

La Directiva 2004/37/CE establece límites de exposición ocupacional para sustancias cancerígenas y mutágenas, y aunque el aluminio no está clasificado específicamente en esa categoría, la exposición al polvo de aluminio debe controlarse en función de los límites nacionales establecidos por cada país miembro.

4.3. Absorción de aluminio por la piel

Factores que afectan la absorción cutánea de aluminio:

- a. **Forma del aluminio:** El aluminio se encuentra comúnmente en productos cosméticos y de cuidado personal, como antitranspirantes, en forma de sales de aluminio (por ejemplo, cloruro de aluminio, clorohidrato de aluminio). La absorción cutánea de estas sales es limitada debido a su tamaño molecular y su carga iónica, que impiden que atraviesen fácilmente la barrera cutánea.
- b. **Integridad de la piel:** La piel dañada o irritada puede permitir una mayor absorción de aluminio. Sin embargo, incluso en estos casos, la cantidad absorbida es generalmente pequeña.
- c. **Tiempo de exposición:** La absorción podría aumentar con una exposición prolongada, pero sigue siendo baja en comparación con otras vías de entrada.
- d. **Producto específico:** Algunos estudios han evaluado la absorción cutánea en relación con el tipo de producto.

Estudios sobre la absorción cutánea de aluminio:

- **Antitranspirantes:** Los estudios han demostrado que solo una pequeña fracción del aluminio en los antitranspirantes penetra la piel. La cantidad de aluminio absorbida se estima en menos del 0.01% del contenido total de aluminio aplicado, aproximadamente 4 microgramos por día, dependiendo de la frecuencia de uso y la cantidad aplicada. En el mercado podemos ver productos para aplicación por vía cutánea que especifican 0% de contenido en Aluminio
- **Parches experimentales:** En estudios controlados con parches que contienen aluminio, la absorción a través de la piel también fue muy limitada, confirmando que la

piel intacta es una barrera eficaz contra la penetración del aluminio.

En definitiva, puede considerarse que la cantidad de aluminio absorbida a través de la piel es extremadamente baja, incluso cuando se utilizan sales de aluminio como es el caso de los antitranspirantes. La mayor parte del aluminio aplicado en la piel permanece en la superficie y se elimina con el lavado. Por lo tanto, la absorción cutánea no es una vía significativa de exposición al aluminio en comparación con la inhalación o la ingesta.

4.4. Transporte y eliminación del aluminio absorbido

a) Transporte

El transporte se realiza por la Albumina y parcialmente por la Transferrina.

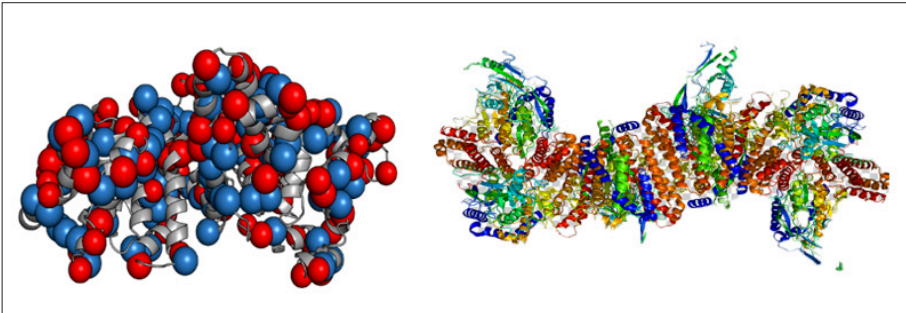


Fig. 1. Estructura de la albúmina.

Fig. 2. Estructura de la transferrina

b) Eliminación de aluminio

El Aluminio no absorbido es eliminado por vía fecal

El Aluminio absorbido

- Una pequeña fracción por vía biliar (fecal)
- La fracción más importante se elimina por vía renal

Eliminación por vía renal

Los mecanismos homeostáticos eliminan en gran parte el aluminio que se incorpora procedente de las distintas fuentes. El contenido a nivel tisular experimenta sólo ligeras variaciones, siempre que la absorción no supere las posibilidades de eliminación (Fleming LW, et al., 1989; Martin BJ et al., 1991).

Para el aluminio absorbido que ha pasado a sangre, la principal vía de eliminación es el riñón. Los primeros trabajos orientados a conocer la capacidad de eliminación del aluminio en individuos sanos fueron realizados por Gorky JE et al. (1979) y Skalsky H et al. (1983). Estos autores observaron que no se producía acumulación de aluminio para ingresos menores de 1000 microgramos por día de aluminio. Por encima de estas cifras se produce alguna retención, es decir balance positivo.

Es un hecho que, si la incorporación de aluminio externo se incrementa en individuos con función renal conservada, se produce elevación del aluminio en sangre al mismo tiempo que la excreción urinaria también aumenta. Así lo comprueban Alessio et al. (1989), que estudian los contenidos en suero y en orina de dos grupos de sujetos sanos, un grupo sin contacto especial con el aluminio y otro integrado por trabajadores de la industria del aluminio.

Se produce en el grupo de los trabajadores una elevación de aluminio en suero y en orina durante los días de actividad laboral, y en contraste se observa un descenso en la excreción urinaria durante los días de descanso laboral (Willhite CC et al. 2014).

Modelos experimentales animales, demuestran que inyectando aluminio intraperitoneal aumenta el aluminio en suero, tejidos, y orina (Feinroth M, et al. 1982) y (Gómez C et al. 1990).

Eastwood JB et al. (1990), describe el hallazgo de tinción positiva de aluminio en el hueso de dos sujetos sanos que, accidentalmente habían tenido una ingesta importante de agua contaminada con una disolución de sulfato de aluminio. Este estudio confirma

nuevamente que cuando la absorción supera las posibilidades de eliminación renal el aluminio se deposita a nivel tisular, fundamentalmente a nivel óseo.

5. Papel de aluminio procedente de la administración de medicamentos

La administración por vía oral tiene las mismas consideraciones que las reseñadas para la vía digestiva, es decir, la absorción del 0,3% del Aluminio contenido en el medicamento.

Un capítulo de particular interés en la incorporación de aluminio por la vía de absorción digestiva es el constituido por los geles de aluminio, comúnmente empleados como antiácidos y de uso muy extendido. [Duffield et al. \(1988\)](#), indican como una parte del aluminio de estos geles atraviesa la membrana del tubo digestivo.

La cantidad absorbida es función del pH del medio, así [Walker et al. \(1990\)](#), ponen de manifiesto las importantes variaciones que experimentan individuos sanos en la absorción de hidróxido de aluminio por el tracto gastrointestinal en función de la presencia de distintos compuestos en la dieta, su empleo puede tener efectos no deseados si su uso es muy frecuente y especialmente si existe alteración en la función renal.

Los preparados enterales también deben ser tenidos considerados respecto a su contenido en Aluminio, porque, y aunque la incorporación sea por vía digestiva y la absorción de Aluminio sea una fracción menor, la forma líquida favorece que la fracción absorbible sea más elevada del 0,3% que es la estimada para los componentes alimentarios sólidos.

5.1. Consideraciones especiales

Otro tema para tener en cuenta es el empleo de sales de Aluminio en las vacunas inyectables, se emplea como coadyuvante para mejorar la respuesta inmunitaria.

Respecto a este uso como coadyuvante inmunitario de sales de Aluminio los Centros de Prevención de Enfermedades (CDC) consideran que la incorporación en estos casos la fracción de Aluminio es baja y tan solo el uso de sales de Aluminio, provoca un pequeño enrojecimiento e inflamación en la zona donde se aplica la vacuna, teniendo en cuenta el hecho de que la administración de vacunas se produce de forma esporádica y nunca se trata de medicaciones continuadas en el tiempo (CDC -2020).

5.2. La administración de preparados por vía parenteral (endovenosa)

Otro aspecto que debe destacarse en lo referente a posibles fuentes de aluminio es el representado por los preparados farmacéuticos, muy especialmente los destinados a la alimentación parenteral, y en definitiva todo lo administrado por vía endovenosa ya que en este caso no existen barreras de incorporación y el aluminio pasa a la sangre directamente, produciendo la incorporación de Aluminio que puede rebasar la capacidad de eliminación renal, dando lugar en este caso a un balance positivo (Kathleen M. and Gura Pharm.D., 2009).

McGraw et al. (1986), advierten del riesgo que suponen los: contenidos elevados de aluminio en las disoluciones administradas por vía endovenosa En este sentido, existen estudios que lo confirman. Robinson et al. (1987), determinan las concentraciones de aluminio en suero de niños alimentados con leches maternizadas versus a concentraciones del aluminio sérico en niños con alimentación parenteral, observando una elevación claramente significativa en el suero de los niños con alimentación parenteral.

McGraw et al. (1986), estiman la incorporación de aluminio en niños con nutrición, parenteral en 12 microgramos de aluminio por kg de peso y día, cantidad que resulta excesiva si el tratamiento con alimentación parenteral se prolonga en el tiempo, ya que, de esta cantidad, aproximadamente el 78 % puede quedar retenido. Otros autores constatan también este hecho y advierten de aparición de casos de intoxicación aluminica, en niños que fueron sometidos a

tratamiento con nutrición parenteral (Klein et al., 1989). Así mismo, Koo, WW et al. (1989), describen esta complicación iatrogénica en niños nacidos a pretérmino y tratados con nutrición parenteral. Se ha demostrado aposición de aluminio en hueso trabecular para alguno de estos casos, ya que el estudio de la determinación de aluminio en orina demostró que existía una cierta incapacidad por inmadurez renal para eliminar esta sobrecarga, dando lugar a un balance positivo.

Posteriormente y en esta misma línea describen sobrecarga de Aluminio en pacientes con función renal normal, tratados durante largos periodos de tiempo con soluciones de albúmina intravenosa que contenían cantidades elevadas de aluminio (Mousson et al., 1989).

6. Transferencia de aluminio durante la hemodiálisis

El enfermo con insuficiencia renal terminal tiene «bloqueada» la principal vía de eliminación del aluminio absorbido, que es el riñón.

La diálisis, que es un sistema eficaz para eliminar un buen número de los productos del catabolismo, pero en el caso del Aluminio debemos tener en cuenta una serie de consideraciones:

Se sabe que, del contenido total del aluminio plasmático, un gran porcentaje está unido a proteínas y, en consecuencia, esta fracción es no dializable (Gorsky JE and Dietz A. 1981).

- La diálisis Renal se realiza por transferencia pasiva
- la principal fuerza impulsora es la diferencia de concentraciones

El gradiente de concentración de toxinas procedentes del catabolismo impulsa su movimiento a través de la membrana semipermeable hacia el líquido de diálisis Análogamente ocurre con el exceso de electrolitos

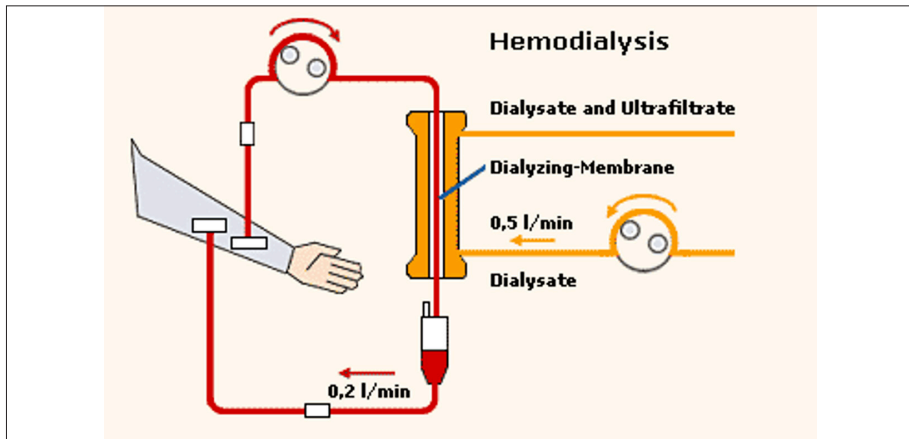


Fig. 3. Esquema conceptual de un proceso de diálisis.

Se han estudiado las concentraciones de aluminio en el dializado y en el suero del enfermo renal durante la hemodiálisis y se ha observado que solo una pequeña fracción del aluminio plasmático es dializable. Esta fracción ultrafiltrable, solo es más elevada si el nivel de aluminio en el suero de los pacientes urémicos es alto, [Bertholf et al. \(1984\)](#) y se estima que, para concentraciones de aluminio bajas, la fracción ultrafiltrable es inferior al $10 \mu\text{g/L}$ ([Wrobel et al., 1993](#)).

En definitiva, si el paciente no tiene sobrecarga aluminica se requieren concentraciones muy bajas de aluminio en el líquido de diálisis ($< 10 \mu\text{g/L}$) para conseguir rescate del Aluminio. Consecuentemente, es fundamental tomar todas las medidas correctoras necesarias para que el agua y todos los componentes de los fluidos de diálisis, tengan concentraciones de aluminio lo más bajas posible ([Martin de Francisco et al., 1983](#)).

6.1. Componentes en los líquidos de diálisis:

Agua, electrolitos (Calcio, Magnesio, Sodio, Potasio, Cloruro), Bicarbonato y Glucosa.

Los niveles de aluminio en el líquido de diálisis están estrictamente regulados, tanto por la normativa de la Asociación Europea de

Diálisis y Trasplante (EDTA), como la Asociación Americana de Nefrología (ASN), sugiriendo que los niveles de aluminio en el líquido de diálisis deben ser inferiores a 10 microgramos por litro ($\mu\text{g/L}$) (Payne, Glenda M and Curtis, Jim, 2021).

En definitiva, el estándar recomendado para el contenido de aluminio en líquidos de diálisis es extremadamente bajo. Las guías actuales establecen que el contenido de aluminio en estos líquidos no debe exceder los 10–20 microgramos por litro ($\mu\text{g/L}$), como la indicada por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) (Pérez-García R, et al., 2015).

- La conclusión es que solo cuando el paciente tenga concentraciones elevadas de Al en suero, podrá conseguirse un balance negativo para el paciente. En estos casos de tasas elevadas de Aluminio en suero tenemos que entender que tiene sobrecarga alumínica, situación que se debe evitar.
- En términos generales la diálisis o no rescata o incorpora Aluminio.

El empleo de un quelante que rescate el aluminio tisular, (Deferrosamina) y provoque elevación del nivel de Aluminio en suero, hace posible invertir el proceso, aumentando el Aluminio ultrafiltrable y consiguiendo rescate de Aluminio procedente del depósito tisular, aunque el uso de quelantes no siempre es recomendable (Porter, J.B. and Huehns, E.R., 1989).

La guía de la Sociedad Española de Nefrología (SEN), recomienda un control semestral del líquido de diálisis (Pérez San Martín, Sonia et al., 2022).

6.2. Distribución de la sobrecarga de aluminio en los distintos fluidos y espacios tisulares

La sobrecarga de aluminio que experimenta el enfermo renal impone la necesidad de controlar las posibles entradas de aluminio,

y de alguna forma, monitorizar este constituyente con el fin de evitar riesgo de osteodistrofia, demencia y cualquier otro trastorno que pudiera producirse por esta causa.

Surge aquí el problema, de conocer qué muestra es más representativa del contenido o grado de sobrecarga que existe de aluminio en el organismo.

Desde un punto de vista clínico, el espécimen más sencillo de obtener es el suero, pero las concentraciones de aluminio en suero no siempre están correlacionadas con la severidad del posible acúmulo aluminica. Sobre este tema se han realizado muchas experiencias y las conclusiones son un tanto discrepantes.

[Gilli P et al. \(1983\)](#), advierten de la insuficiente información que aporta el nivel de aluminio en suero.

[Channon SM et al. \(1986\)](#), realizan cuantificación en hueso y suero de enfermos de su unidad de diálisis y observan que, para las intoxicaciones agudas, la concentración de aluminio en suero puede aproximarnos a la realidad de la sobrecarga aluminica, pero no es válido para las intoxicaciones crónicas en las que no guarda buena correlación con la posible sobrecarga en hueso y otros tejidos.

La Sociedad Española de Nefrología (SEN) recomienda:

Pacientes con Aluminio en suero $< 20\mu\text{g/L}$ no necesita monitorización respecto al contenido en Aluminio ([Pérez San Martín, Sonia, et al., 2022](#)).

Pacientes en diálisis con rangos de Aluminio en suero entre $20\text{--}60\mu\text{g/L}$ necesitan monitorización periódica de la concentración de Aluminio. Pacientes con Aluminio en suero > 60 indica sobrecarga aluminica que puede requerir atención especial.

Pacientes con Aluminio en suero $> 100\mu\text{g/L}$ alto riesgo de intoxicación aluminica ([Berlín A, 1986](#)).

7. Efectos tóxicos en la sobrecarga aluminica

Los principales tejidos de depósito son: hueso, pulmón hígado, riñón y cerebro. A continuación, se indican algunas de las más relevantes:

7.1. Osteodistrofia por intoxicación aluminica

Osteodistrofia es la acumulación de aluminio en los huesos y puede provocar osteomalacia, una condición en la que los huesos se vuelven frágiles (Chappard D, et al., 2016). Algunos de los efectos producidos se indican a continuación:

- El aluminio produce inhibición del metabolismo óseo por interferencia en la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos
- Inhibición de los osteoblastos, (células responsables de la formación del hueso): el Aluminio actúa reduciendo su capacidad para producir y depositar la matriz ósea, también estimula la apoptosis de los osteoblastos con lo que se reduce la regeneración del hueso
- Alteración en la actividad de los osteoclastos, provocando desequilibrio en la resorción ósea y dando lugar a un hueso anormalmente estructurado (Zhu, P. et al., 1993).
- Inhibición de la Parathormona (PTH) responsable de la regulación de la absorción del Calcio y Fósforo a nivel intestinal. Morrissey et al. (1986), demostraron empleando células paratiroides bovinas, que el aluminio (III) inhibe in vitro la secreción de la Parathormona.
- Con sobrecarga de Aluminio en hueso, se produce inflamación crónica causando un ambiente hostil en la formación ósea.

El problema de éstas y otras experiencias se encuentra en que las condiciones in vivo .no se adaptan a las realizadas en el laboratorio (Cannata JB et al., 1982).

En efecto, en los trabajos de simulación experimental se emplean concentraciones de aluminio mucho más elevadas y, por otro lado, estas disoluciones tienen un bajo contenido en proteínas, por tanto, se trabaja con aluminio (III) libre.

Las condiciones in vivo son muy distintas, porque la fracción de aluminio unida a proteínas oscila alrededor del 90 %, por lo que puede concluirse que los resultados prácticos de estas experiencias quedan muy limitados, en base a que no responden a un modelo que represente las características afines a la situación in vivo.

Tratamiento de la osteodistrofia causada por la intoxicación aluminica

- El tratamiento implica eliminar la fuente de ingreso de Aluminio en el organismo.
- Uso de agentes quelantes que favorezcan el rescate del Aluminio depositado en los tejidos, (como agente quelante se usa la Desferrosamina).
- Suplementación con Calcio y Vitamina D.

La toma de medidas correctivas a tiempo puede conseguir revertir el daño óseo ocasionado (Brunier, G.M. ,1994).

7.2. Neurotoxicidad por aluminio

Neurotoxicidad: La acumulación de aluminio en el cerebro se ha vinculado con desórdenes neurodegenerativos, afectando la función cognitiva y conductual (Alfrey AC, et al., 1972).

Los mecanismos de la alteración que se produce en el tejido nervioso por el Aluminio no son bien conocidos, la bibliografía nos describe trabajos experimentales en modelos animales (Kope-

loff et al., 1942; Klatzo et al., 1965). Se ha visto que la apoptosis de neuronas y células gliales produce un estado proinflamatorio que puede causar un aumento lesivo de eventos vasculares, que pueden ocasionar las disfunciones neurológicas (Huat TJ. et al., 2019; Inan-Eroglu E, Ayaz A., 2018; Guilherme Renke et al., 2023).

Existen discrepancias en los estudios sobre la posible relación del Aluminio con la enfermedad de Alzheimer (Wang, et al., 2016; B.S. Bagepally, et al., 2021), realizan estudios poblacionales y aplican metaanálisis. Concluyendo que la exposición crónica al Aluminio puede ser causa de un mayor riesgo de sufrir Enfermedad de Alzheimer, pero otros autores discrepan de estas conclusiones por defectos en la tipificación de los diferentes casos patológicos (Colomina MT y Peris-Sampedro F. 2017; Rekka, E.A. and Kourounakis, P.N. 2019 y Suresh S et al., 2023).

El resultado es que no hay evidencia entre el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer y el uso de compuestos de Aluminio en múltiples actividades (Cosmética, alimentación, utensilios de usos diversos), sin embargo, su posible toxicidad en la concurrencia de ciertas circunstancias como hemos venido describiendo, debe ser seriamente considerada.

7.3. Anemia

Anemia: El aluminio puede interferir con la hematopoyesis, causando anemias refractarias.

El aluminio puede interferir con la hematopoyesis, causando anemias refractarias por

interferencia en el metabolismo del hierro.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen problema de anemia que se ve agravada con el aumento de los contenidos de aluminio (Parkinson IS et al., 1981). Numerosos trabajos en esta línea demuestran que los pacientes con concentraciones elevadas de Aluminio, presentan una anemia microcítica más acusada, que los

pacientes con concentraciones más bajas de aluminio (Simón P et al., 1985; Lacour B et al., 1984).

Una hipótesis, que en el momento actual tiene más apoyo, es la posibilidad de que el mecanismo de interferencia se produzca a nivel de la médula ósea, debido a una incompleta utilización del hierro a este nivel. Este hecho queda avalado por la circunstancia de que la anemia no es ferropénica, y por la resistencia que estos enfermos presentan al tratamiento con eritropoyetina.

En efecto, los pacientes con elevadas concentraciones de aluminio tienen una respuesta mucho más refractaria a la acción de la eritropoyetina que los que mantienen concentraciones de aluminio discretamente elevadas (Sulkova S et al., 1990 y Lamonte C et al., 1994).

Las interferencias que se producen de sustitución del Hierro por el Aluminio son debido a la similitud química en su configuración (por su radio iónico y estado de oxidación), para ello se han desarrollado algunos trabajos experimentales en esta línea tratando de conocer las diferentes perturbaciones que el Aluminio puede ejercer en el metabolismo del Hierro y que se describen a continuación:

Absorción en el Intestino

El hierro es absorbido en el intestino delgado, principalmente en el duodeno, en su forma férrica (Fe^3) o ferrosa (Fe^2). La absorción eficiente del hierro es crucial para la producción de hemoglobina y otras funciones celulares.

El aluminio puede interferir con la absorción del hierro al competir por los mismos transportadores en el intestino. Ambos elementos pueden ser absorbidos a través de los mismos canales, lo que significa que una alta concentración de aluminio puede disminuir la cantidad de hierro que entra al torrente sanguíneo (Cannata, J.B. et al., 1993).

Alteración en el Transporte y Almacenamiento:

- **Transferrina:** El hierro en la sangre es transportado principalmente por la transferrina, una proteína que une el hierro y lo lleva a los tejidos, pero el aluminio también puede unirse a la transferrina, lo que puede minimizar la capacidad de esta proteína para transportar hierro adecuadamente.
- **Ferritina:** El hierro almacenado en las células está unido a la ferritina. El aluminio puede inducir cambios en la estructura de la ferritina, afectando a su potencial para almacenar hierro y liberarlo cuando sea necesario.

Interferencia del Aluminio en la Utilización del Hierro:

- **Interferencia en la Enzimas Dependientes del Hierro:** El hierro es un cofactor esencial para muchas enzimas, incluidas las involucradas en la síntesis de ADN y la respiración celular. El aluminio puede inhibir la actividad de estas enzimas al desplazar al hierro de sus locus activos (Pérez, G. et al., 2002).

8. Comportamiento de la sobrecarga aluminica cuando el trasplante renal posibilita la eliminación del Aluminio acumulado

A continuación, veremos el comportamiento de los niveles de aluminio en suero y orina de pacientes trasplantados y la valoración de la sobrecarga aluminica, por los niveles obtenidos de aluminio en hueso y músculo en la fase final del periodo de diálisis.

- El objetivo básico consistió en verificar los contenidos en Aluminio de muestras séricas y tejidos (Hueso y musculo) de 47 pacientes que habiendo estado en diálisis fueron trasplantados y previo informe consentido se recogen las muestras tisulares de músculo y hueso durante la intervención del trasplante.

- Respecto al suero y la orina se realiza seguimiento del contenido de aluminio durante el periodo postrasplante con riñón funcionante.
- Los estudios realizados en suero y orina de pacientes trasplantados ponen de manifiesto que, el Aluminio en suero de los pacientes, están claramente elevados respecto a la población de referencia, y con la recuperación de la función renal va descendiendo paulatinamente a lo largo del periodo postrasplante.
- No obstante, el nivel de Aluminio en suero continua por encima de los valores de normalidad aún en el sexto mes postrasplante (MD Fernández et al., 1994).

Análogamente ocurre para los valores de Aluminio en orina, claramente elevados respecto a la población de Referencia, lo que nos indica que se produce rescate de Aluminio tisular por la actividad de la función renal. (MD Fernández, Tesis Doctoral, Oviedo 1991).

Se estudiaron 47 pacientes que fueron trasplantados y se vio la evolución de su contenido en Aluminio en suero en el periodo comprendido desde el comienzo del riñón funcionante hasta el sexto mes postrasplante.

También se determinó su contenido en aluminio en musculo y hueso (procedente de la cresta ilíaca) que fue obtenida durante la intervención del trasplante, previo informe consentido.

El peso de las biopsias de los pacientes osciló entre 0,015-0,030 gr.

Para la población de referencia se estudiaron muestras de suero y orina de 24 horas de personal voluntario, en buen estado de salud y siempre sin afectación renal

Las muestras de tejidos (musculo y hueso) se obtuvieron de necropsias preferentemente individuos sanos sin patologías previas muertas por accidente u otras causas y sin insuficiencia renal.

El hueso analizado tanto en el grupo de estudio como en la población de referencia fue hueso trabecular.

El peso de las muestras tisulares de la población de referencia es del mismo rango que las muestras tisulares de los pacientes que conformaban el grupo de estudio.

8.1. Situación del Aluminio en suero y orina en la población de referencia y patológica

Diagrama de frecuencias del Aluminio en suero de la población de referencia y del grupo patológico

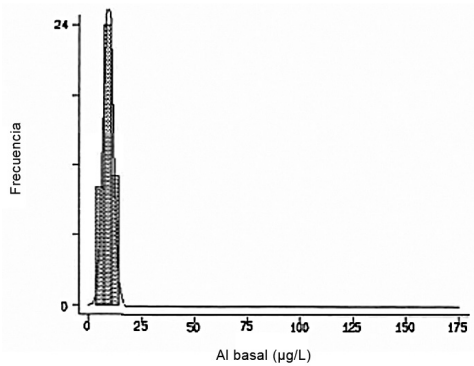


Fig. 4. Histograma de frecuencias del contenido de Al ($\mu\text{g/L}$), en el suero para la población de referencia.

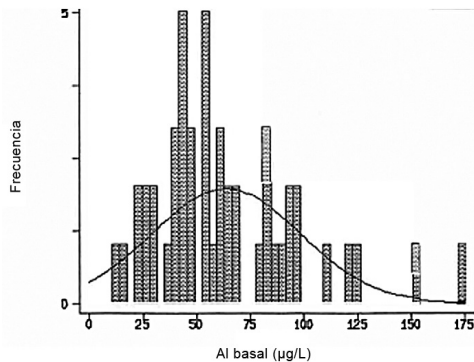


Fig.5. Histograma de frecuencias y contenido de Al ($\mu\text{g/L}$), en el suero pretrasplante en el grupo patológico.

Como nos muestra el diagrama de frecuencias, la distribución de Aluminio en suero, para el grupo de 47 pacientes, es no paramétrica por lo que el tratamiento estadístico aplicado fue el de Kolmogoroff-Smirnof y las medias adoptadas corresponden a las medianas de distribución (Fig. 5).

Aluminio en suero del grupo de pacientes en postrasplante

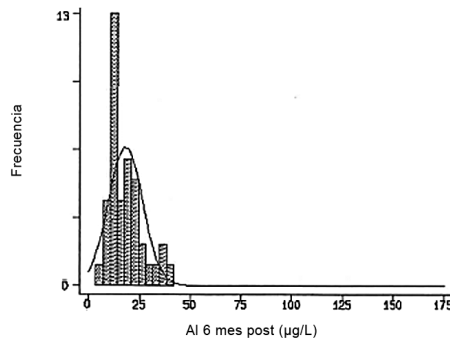


Fig. 6. Histograma de frecuencias del contenido de Al ($\mu\text{g/L}$), en suero en el sexto mes postrasplante.

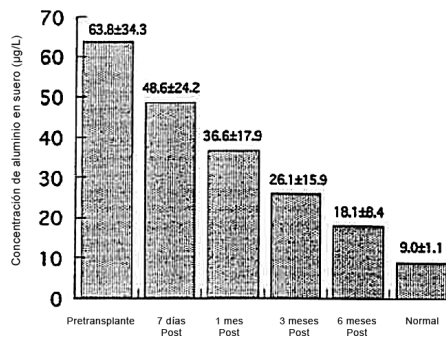


Fig. 7. Diagrama de barras que muestra la evolución de los niveles de Al ($\mu\text{g/L}$), en suero desde el nivel de aluminio en diálisis y periodo de seis meses postrasplante con riñón funcional.

Se observó que la cantidad de Aluminio eliminada en las diferentes etapas postrasplante se correlaciona con la eficacia de la función renal de cada paciente, que a su vez fue controlada por los niveles de creatinina (Fig.7).

Diagrama de frecuencias para las orinas en la población de referencia y del grupo patológico

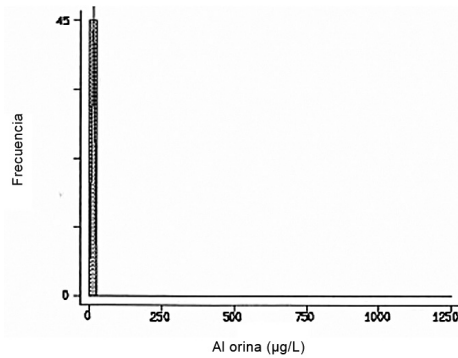


Fig.8. Histograma de frecuencias comparado, para la eliminación de Al ($\mu\text{g/L}$), en orina de la población de referencia.

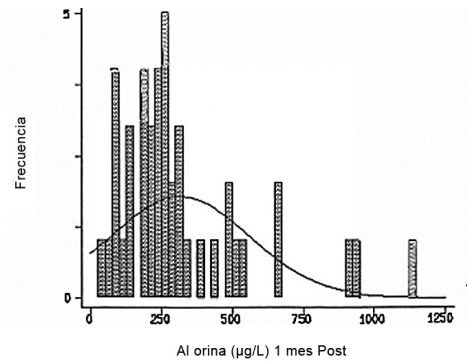


Fig.9. Histograma de frecuencias comparado, para la eliminación de Al ($\mu\text{g/L}$), en orina en el mes primero del grupo patológico.

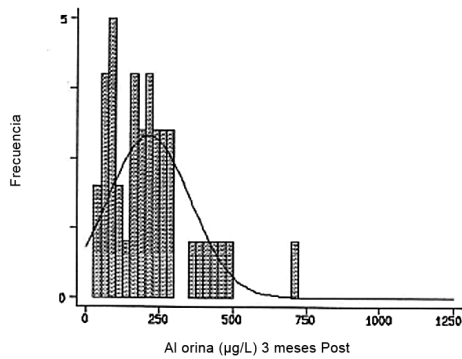


Fig. 10. Histograma de frecuencias de la eliminación del Al ($\mu\text{g/L}$), en orina en el mes tercero.

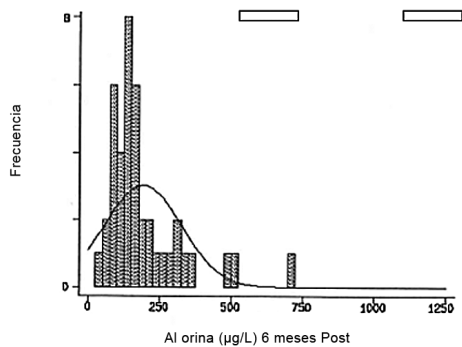


Fig. 11. Histograma de frecuencias de la eliminación del Al ($\mu\text{g/L}$), en orina en el mes el sexto postrasplante.

Como se ha comentado anteriormente en el caso de los sueros, los histogramas de frecuencia relativos a las orinas representan distribuciones no paramétricas y se utiliza el mismo tratamiento estadístico Kolmogoroff-Smirnoff, según el cual, las medias están calculadas sobre las medianas de la distribución.

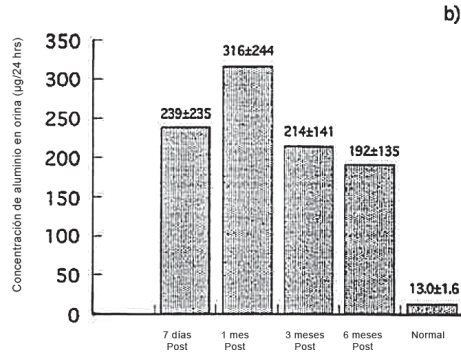


Fig. 12. Diagrama de barras que muestra la evolución de los niveles de Al ($\mu\text{g/L}$), en la orina, desde siete días hasta un periodo de seis meses postrasplante con riñón funcionante.

8.2. Niveles de Aluminio en tejidos en la población de referencia y patológica

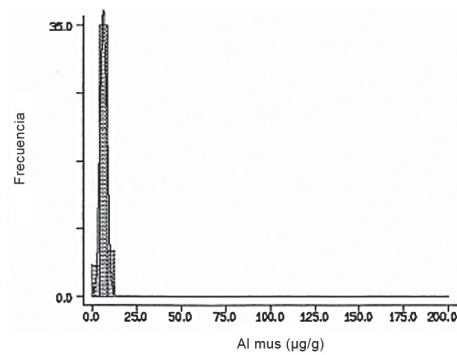


Fig.13. Histograma de frecuencias comparado del contenido de Al ($\mu\text{g/g}$), en el músculo, para la población de referencia.

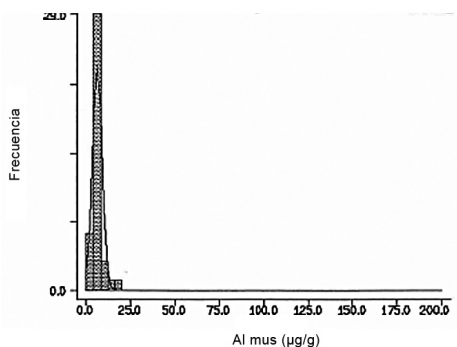


Fig.14. Histograma de frecuencias comparado del contenido de Al ($\mu\text{g/g}$), en el músculo, para la población patológica.

Diagrama de frecuencias del Aluminio en músculo en la población de referencia y del grupo patológico

No se encuentran diferencias en los valores de Aluminio en músculo del grupo estudiado y la población de referencia. Estudios previos realizados por [De Broe ME, et al. \(1986\)](#), habían encontrado niveles más bajos, lo que resulta explicable únicamente por diferencias poblacionales o de edad entre el grupo de estudio y el tomado como referencia ([Roider G and Drash G.,1999](#)).

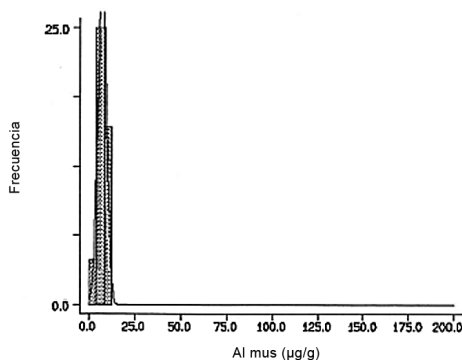


Fig. 15. Histograma de frecuencias comparado del contenido de Al ($\mu\text{g/g}$), en el hueso, para la población de referencia.

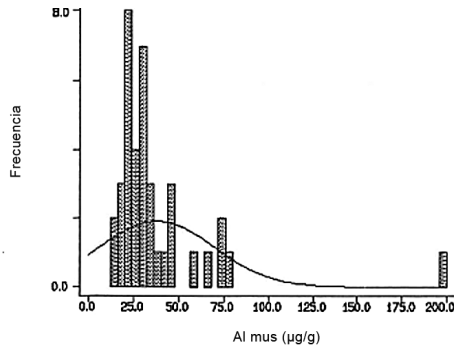


Fig. 16. Histograma de frecuencias comparado del contenido de Al ($\mu\text{g/g}$), en el hueso, para la población patológica.

Diagrama de frecuencias del Aluminio en hueso en la población de referencia y del grupo patológico

En el caso de los contenidos de Aluminio en hueso del grupo estudiado y la población de referencia, el aumento es realmente espectacular, lo que nos indica que el hueso trabecular, es uno de los tejidos donde se deposita el Aluminio, cuando existe sobrecarga de este elemento.

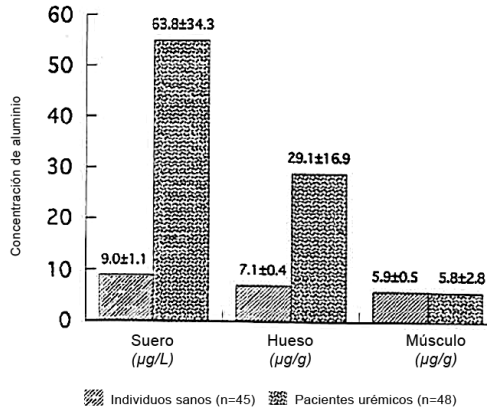


Fig. 17. Diagrama de barras que muestra la evolución de los niveles de Al ($\mu\text{g/L}$), suero, hueso y músculo, en un período pretrasplante y población de referencia.

9. Interés clínico de la determinación de aluminio e intervalos de valores de referencia

9.1. Interés clínico

En el momento actual, el laboratorio clínico realiza la medida de la concentración de este elemento de acuerdo con las líneas marcadas por La Sociedad Española de Nefrología (SEN) que establece:

- Pacientes en diálisis con rangos de Aluminio en suero entre 20–60 µg/L necesitan monitorización periódica de la concentración de Aluminio en suero.
- Seguimiento especial de los Pacientes con Aluminio en suero > 60 µg/L por ser índice claro de sobrecarga aluminica y consideración de posible tratamiento con quelantes (Desferrosamina).
- Seguimiento de la posible sobrecarga de aluminio en el suero de aquellos pacientes con función renal deteriorada y sometidos a terapia intravenosa o individuos laboralmente expuestos.

En todos estos casos se trata de sobrecargas moderadas y crónicas.

Actualmente, sólo en algunos países menos desarrollados, pueden producirse intoxicaciones agudas causadas por tener concentraciones elevadas del aluminio en los líquidos de la diálisis, muchas veces originadas por las especiales características de las aguas utilizadas en la preparación de dichos líquidos ([Jorgetti V et al. 2000](#) y [Douthat WG, et al., 2003](#)).

9.2. Aspectos preanalíticos: Obtención y almacenamiento de especímenes

Los especímenes y los fluidos recogidos para la determinación de aluminio deberán ser tratados desde la toma de la muestra, con

todas las precauciones requeridas para evitar la contaminación con medidas especiales de:

- Mínimo contacto con el aire atmosférico.
- Empleo de material tratado y chequeado con respecto al contenido en aluminio.
- Manejo de todo el proceso en cámara limpia.

El almacenamiento de los especímenes a 4 °C permite que los sueros sean estables durante quince días.

Los tejidos congelados a -20 °C son estables tres meses y liofilizados un año.

Material y Limpieza: Para la recogida y almacenamiento de los especímenes se emplean tubos y jeringas de plástico, (polietileno o polipropileno, y agujas de acero inoxidable).

En cuanto al material de plástico, se mantiene en todo momento, antes y después de la recogida de los especímenes, tapado y almacenado en un sitio limpio cerrado y libre de contaminación del polvo atmosférico.

El material de vidrio ha de evitarse por los procesos de liberación y adsorción de aluminio (Pineau A, et al., 1993 y Cornelis R et al., 1996).

9.3. Intervalos de valores de referencia

Para las investigaciones en las que se incluyen los grupos de referencia, es necesario medir las concentraciones comprendidas entre 1 y 5 µg/L.

Existe, además, un consenso general respecto a los trabajos publicados en lo que se refiere a los intervalos de referencia, y se admite

que estos datos están en parte enmascarados por la contaminación, por lo que las concentraciones «reales» deberán ser menores.

Las concentraciones del aluminio en el suero publicados para las diferentes poblaciones varían ampliamente según los diversos trabajos. Hay que tener en cuenta que además de influir los factores dependientes de los hábitos y la localización geográfica de los diferentes grupos de la población, existen también otros factores relacionados con el método analítico utilizado tales como la sensibilidad y la precisión de este y el control de la contaminación en el proceso de la recogida, almacenamiento, y pretratamiento

No existen diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo y la edad (Zapatero González MD et al.,1994 y Zapatero MD et al.,1994).

Desde un punto de vista epidemiológico, tiene interés conocer las características poblacionales que influyen en los valores de referencia del aluminio en el suero (Komarova T, et al., 2021).

Alguna de estas características está relacionada con el medio ambiente, las condiciones laborales, la dieta, principalmente el agua de bebida y el consumo de productos elaborados, pero también las circunstancias fisiológicas individuales como son la secreción gástrica que influye de una forma importante en la cantidad del aluminio absorbido por el tracto gastrointestinal, el consumo de hidróxidos de aluminio como antiácidos y la función renal. Todos estos factores tienen una demostrada influencia en el grado de la impregnación aluminica (Torra M, et al., 2002).

El intervalo en el que se mueven los valores de referencia para el Aluminio en el suero es de 1 a 8 µg /L (Torra M, et al., 2002). Para el caso de los tejidos, el hueso es el que tiene mayor relevancia, ya que es la zona de depósito preferencial cuando existe sobrecarga, de aquí la importancia de investigar los valores de la población de referencia

En el caso de los valores de Aluminio en hueso, la bibliografía muestra datos que se mueven entre $<2 -9 \mu\text{g}/\text{g.p.s}$ (De Broe ME et al., 1986; Boyce BF et al., 1982) intervalo coincidente con estudios posteriores $< 1-9 \mu\text{g}/\text{g p.s.}$ (Strathmann FG et al., 2018).

Cada laboratorio debe establecer y verificar sus propios valores de referencia, mediante un procedimiento estandarizado, o, en su defecto, verificar los valores de referencia adoptados (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010).

Esta propuesta es realmente importante para conseguir la validez de los trabajos realizados.

A título orientativo la Clínica Mayo, establece para el Aluminio en suero $<7 \mu\text{g}/\text{L}$ (Mayo Clinics Laboratories 2022).

Por otro lado, Strathmann FG et al. (2018), establece los siguientes valores de referencia:

Suero $<10 \mu\text{g}/\text{L}$, Orina $<7 \mu\text{g}/\text{día}$, Tejido $<2 \mu\text{g}/\text{g}$ peso seco.

10. Metodología para la medición de Aluminio en muestras de interés biológico

Existen múltiples técnicas para la cuantificación del Aluminio, si bien solo podemos centrarnos en aquellas que ofrecen límites de detección aceptables, para la cuantificación de aquellas muestras que tienen interés clínico, al objeto de mantener los niveles aceptables a efectos de salud poblacional

Estas técnicas son:

- Espectrometría de Emisión Atómica con Plasma acoplado por Inducción (ICP)
- Espectrometría de Absorción Atómica por atomización Electrotérmica (ETAAS).

- Espectrometría de Emisión Atómica de Plasma-Espectrometría de Masas (ICP-MS).

10.1. Espectrometría de emisión atómica con plasma acoplado por inducción (ICP)

En esta técnica la energía se suministra por la aplicación de un plasma de inducción acoplado (ICP), que actúa como fuente de excitación. Constituye una alternativa a la espectrometría de absorción atómica, aunque su coste es elevado lo que dificulta su empleo en el laboratorio rutinario.

Presenta pocas interferencias químicas, tiene la ventaja de poder hacer varios elementos en simultaneo, aunque el límite de detección para el aluminio es superior al que se consigue con el horno de grafito, en el intervalo de 0,1-10 $\mu\text{g/Litro}$ de Aluminio.

10.2. Espectrometría de absorción atómica por atomización electrotrémica (ETAAS)

La espectrometría de absorción atómica por atomización electrotrémica (ETAAS) ha sido históricamente la técnica de elección en los laboratorios clínicos debido a las ventajas de no necesitar pretratamiento de la muestra y emplear pequeños volúmenes de muestra. Esta técnica requiere del uso de correctores de fondo, siendo el de elección el corrector con efecto Zeeman, y evitando las interferencias moleculares, lo que le confiere a la técnica una elevada especificidad.

El límite de detección se encuentra en torno a 1-2 $\mu\text{g/L}$ ([Fernández González MD, 2005](#)).

10.3. Espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo

Su uso para la cuantificación de elementos traza y metales tóxicos ha ido creciendo de manera exponencial en matrices biológicas, a pesar de la complejidad y el elevado coste del analizador. Para la

determinación del aluminio sérico en el año 2021, y de acuerdo con los datos del programa de garantía externa de la calidad Occupational and Environmental Laboratory Medicine (OELM), la espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS) es la técnica más utilizada en Europa (Laur N et al., 2020; Pérez San Martín, Sonia 2022).

Esta instrumentación ofrece mejora en los límites de detección cercanos a 0,1-1 $\mu\text{g/L}$ y la ventaja de análisis multielemental (Wilshchewski SC, et al., 2019), por consiguiente (ICP-MS) es la técnica actualmente recomendada para el análisis de Aluminio en especímenes relacionados con la salud y sus posibles efectos tóxicos.

10.4. Aseguramiento de la calidad de resultados

Para cualquiera de estas metodologías al realizar la calibración puede ser conveniente aplicar el método de adiciones estándar, para minimizar los efectos matrices (Fernández González MD, 2005).

También resulta interesante el empleo de patrones con matrices similares a las muestras analizadas.

Este procedimiento se realiza rutinariamente para los análisis de muestras de suero y orina ya que las casas comerciales ofrecen productos con estas matrices y valores aconsejados o certificados para el Aluminio.

Para otro tipo de materiales (leches, sustancias que conforman las soluciones parenterales y productos farmacéuticos administrados por vía intravenosa) hay en el mercado artículos diversos con diferentes tipos de matrices con el fin de conseguir métodos analíticos precisos y reproducibles que permitan manufacturar productos adecuados en cuanto al contenido de Aluminio especialmente cuando estos se administran a la población vulnerable a los efectos tóxicos del aluminio.

Cumplir con las regulaciones, implementar métodos analíticos avanzados y seguir buenas prácticas de manufactura son esenciales

para minimizar la exposición al aluminio y proteger la salud de los pacientes.

11. Disponibilidad de estándares para aseguramiento de calidad y fiabilidad de resultados

11.1. Materiales de referencia

El **NIST** (National Institute of Standards and Technology) proporciona una gama de materiales de referencia certificados que pueden ser utilizados para la calibración de equipos de medición y validación de métodos analíticos para el aluminio en matrices específicas.

- **SRM 1547**: Harina de durazno, que se utiliza para validar métodos de medición de elementos traza, incluido el aluminio, en alimentos.
- **SRM 1515**: Manzana en polvo, otro material que se puede usar para asegurar la precisión de mediciones de aluminio en matrices dietéticas.
- **SRM 1577c**: Hígado bovino, utilizado en análisis de elementos traza en tejidos biológicos (Aluminio entre ellos).

El **NIST** también ofrece soluciones de referencia estándar que contienen cantidades conocidas de aluminio, y que pueden ser utilizadas para la calibración de técnicas de análisis como la espectroscopía de absorción atómica con Atomización Electrotérmica (ETAAS) y la espectroscopía de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS).

La **AIEA** (Agencia Internacional para la Energía Atómica) también proporciona materiales de referencia, incluyendo aquellos destinados a la medición de aluminio en alimentos, agua, suelos y otros materiales ambientales. Estos materiales se utilizan comúnmente en estudios de contaminación y seguridad alimentaria.

Podemos relacionar:

- **IAEA-085:** Arroz, que contiene niveles certificados de aluminio y otros elementos traza.
- **IAEA-395:** Estándar de sedimentos marinos utilizado para la validación de métodos que miden aluminio y otros metales en matrices ambientales.
- **IAEA H-4** Músculo para la determinación de Aluminio en tejidos y con valores aconsejados para el Aluminio.
- **IAEA H-5** hueso con valores de elementos traza entre ellos Aluminio.

La AIEA también distribuye soluciones estándar que contienen concentraciones conocidas de aluminio, las cuales son útiles para la calibración de métodos analíticos y aseguramiento de la calidad en laboratorios que realizan estudios sobre la seguridad de productos intravenosos y dietéticos.

Estos materiales son fundamentales para garantizar la precisión y fiabilidad en la medición de niveles de aluminio en productos intravenosos, soluciones enterales y productos dietéticos, asegurando así que se mantengan dentro de los límites seguros para la salud humana.

11.2. Regulaciones y directrices

a. Estados Unidos:

FDA: La Food and Drug Administration ha establecido límites específicos para el contenido de aluminio en disoluciones de nutrición parenteral.

Según la normativa, el contenido de aluminio en productos intravenosos no debe exceder los 25 microgramos por litro ($\mu\text{g/L}$).

b. Europa:

EMA (Agencia Europea de Medicamentos): También regula y establece límites en el contenido de Aluminio de productos parenterales.

c. Farmacopeas

- **USP** (United States Pharmacopeia): Proporciona directrices y límites para el contenido de aluminio en productos parenterales, particularmente en productos utilizados para neonatos y pacientes con insuficiencia renal.

Otras Organizaciones

- **Codex Alimentarius**: Este organismo internacional establece normas y directrices sobre la seguridad alimentaria, incluyendo límites para contaminantes como el aluminio en productos alimenticios y dietéticos.
- **EFSA** (European Food Safety Authority): Proporciona evaluaciones de riesgo y directrices sobre los niveles de aluminio en alimentos y productos dietéticos en Europa.

La EFSA ha establecido una ingesta semanal tolerable (TWI) de 1 mg de aluminio por kilogramo de peso corporal.

11.3 Medidas adicionales

a. Etiquetado

Información clara en las etiquetas de los productos sobre el contenido de Aluminio, especialmente para productos destinados a pacientes vulnerables.

b. Educación y Capacitación

- Utilización en el control del producto, de métodos analíticos para que el nivel de Aluminio que sea preciso y reproducible.
- Adopción de esquemas de control de Calidad, con acuerdos de consenso ([Taylor A, et al., 2002](#)).
- Verificación regular del contenido de aluminio en lotes de producción ([Liu M, et al., 2024](#)).

Bibliografía:

- Alasfar RH, Isaifan RJ. (2021). Aluminum environmental pollution: the silent killer. *Environ Sci Pollut Res Int* 28 :44587–97.
- Alessio L, Apostoli P, Ferioli A, Di Sipio I, Mussi I, Rigosa C, Albertini A (1989). Behaviour of biological indicators of internal dose and some neuro-endocrine tests in aluminium workers. *Med. Lav.*; 80: 290-300.
- Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, Contiguglia, S R, Rudolph, H, Lewin, E and Holmes J H, (1972). Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans-Am Soc Art Int Organs*; 18: 257-261; 266-270. doi: 10.1097/00002480-197201000-00064.
- Bagepally Bhavani Shankara, Balachandar Rakesh, Kalahasthi Ravibabu, Tripathi Ravikesh, Haridoss Madhumita. (2021). Association between aluminium exposure and cognitive functions: A systematic review and meta-analysis. *Chemosphere* 268, 128831. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128831>.
- Berlin A. (1986). Prevention and monitoring of Aluminium exposure during dialysis in the European community. En Teylor A, Ed. *Aluminium and other traces elements in renal disease*. London: Bailliere Tindall; 167-170.
- Bertholf RL, Willis MR, Savory J. (1984). Ultrafiltrable and dialyzable aluminium in normal and uremic serum. *Clin Che* ; 30: 972.
- Betts CT. (1928). *Aluminium poisoning*. Research Publishing Co. Toledo. Ohio: ResearPublishing.
- Boyce BF, FeU G, Elder HY (1982). Hiperaluminemia osteomalacia due to aluminium toxicity. *Lancet*: 1009-1113.
- Cannata JB, Briggs JO, Junor BJR, Beastall G, Fell OS., (1982). The influence of aluminium on parathyroid hormone levels in haemodialysis patients. *Proc EDTA-ER*; 19: 244-247.
- Cannata, J.B., Olaizola, I.R., Gomez-Alonso, C., Alonso-Suarez, M., Diaz-Lopez, J. B (1993). Serum aluminum transport and aluminum uptake in chronic renal failure: Role of iron and aluminum metabolism. *Nephron*, 65(1), pp. 141–146.

- Cao, Xi-Peng; Xu, Wei; Wang, Zuo-Teng; Tan, Lan; Yu, Jin-Tai. (2023). Dietary Components and Nutritional Strategies for Dementia Prevention in the Elderly. *Current Alzheimer Research* Volume 20, Issue 4, Pages 224- 243. DOI: 10.2174/1567205020666230609155932.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention (2020). Adjuvants help vaccines work better [Online]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>.
- Channon SM, Osman OM, Boddy I, Rodger RCS, Goodship THG, Strith PA, Wilkinson R, Ward MK (1986). Serum aluminium measurement -A false sense of security? en Taylor A. Ed. *Aluminium and others trace elements in renal disease*. London: Bailliere Tynhall, 171-176.
- Chappard D, Bizot P, Mabilieu G, Hubert L (2016). Aluminum and bone: Review of new clinical circumstances associated with Al(3+) deposition in the calcified matrix of bone. *Morphologie*. Jun; 100(329):95-105. doi: 10.1016/j.morpho.2015.12.001. Epub Jan 4. PMID: 26762722.
- CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute (1997). Control of preanalytical variation in trace element determinations; approved guideline, 1st ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI Document C38-A.
- CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute (2010). Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, 3rd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI Document EP28-A3C.
- Colomina MT, Peris-Sampedro F. (2017). Aluminum and Alzheimer' s disease. *Adv Neuro-biol*; 18: 183–97.
- Cornelis R, Heinzow B, Herber RFM, Molin Christensen J, Poulsen OM, Sabbioni E, et al. (1996). Sample Collection Guidelines for Trace Elements in Blood and Urine. *J Trace Elements Med Biol* ; 10: 103- 127.
- De Broe ME, Van der Vyver FL, Silva FJE, D'Haese PC, Verbueken AH (1986). Measuring aluminium in serum and tissues: overview and perspectives. *Nefrologia*; 6 S: 41-46.
- De Francisco ALM, Palacios S, Val F. (1983). Osteomalacia pura en hemodiálisis resistente a 1.25 (OH) ID1 . *Nefrología*; 3: 101-107.

- Douthat WG, Garay G, de Arteaga J, Fernandez Martin JL, CannataAndía JB, Massari PU (2003). Biochemical and histological spectrum of re. nal osteodystrophy in Argentine. *Nefrologia*; 23 Suppl 2: 47-51.
- Duffield JR, Willíams DR (1988). Aluminium toxicity in individuals with chronic renal disease. En: Massey R. Taylor D. Eds. Aluminium in food and environment. London: Royal Society of Chemistry; 1-19.
- Eastwood JB, Levin GE, Pazjanas M, Taylor AJ, Denton J, Freemont AJ, (1990). Aluminium deposition in bone aftcr contamination of drinking supply. *Lancet* ; 336 : 462-464. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0014>.
- Ebrahim S. (1989).Aluminium and Alzheimer's disease. *Lancet*; 1: 267.
- Fairman, B., Sanz-Medel, A. (1995). Determination of aluminium species in natural Waters. *Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*, 17(C), pp. 215–233.
- FDA. Food and Drug Administration. (1982). FDA Consumer: HHS. 2; Pub. 82: 2162.
- Feinroth M, Feinroth MV, Bcrllyne GM. (1982).Aluminium a:bsorption in the rat everted gut sac. *Mineral electr. olyte metabolism*; 8: 29-35.
- Fernández González, MD (1991). Tesis Doctoral: Estudio sobre la determinacioón y toxicidad del aluminio en los pacientes en diálisis y su evolución post trasplante. Directores: Dr. Alfredo Sanz Medel y Dr. Angel L. Martin de Francisco. Laboratorio de Bioquímica Clínica y Departamento de Nefrología del Hospital "Marqués de Valdecilla (Santander) y Departamento de Química Física y Analítica. Facultad de Químicas. Universidad de Oviedo.
- Fernández González, MD (1992). Aluminium metabolic aspects and toxicity. *Revista de la Sociedad Española de Química Clínica. SEQC Vol 11 (6)*;399-408.
- Fernández, MD; Wrobel, K; de Francisco, ALM and Sanz Medel, A (1994). Clinical Biochemistry Laboratory and Department Nephrology Hospital "Marqués de Valdecilla (Santander) and Department of Physical and Analytical Chemistry. Faculty of Chemistry. University of Oviedo. Spain Aluminum overload in Renal Failure patients and its clearance from tissues after Kidney transplantation. *Trace Elements and Electrolytes. Vol 11.N 4, (192-198)*.

- Fernández González MD, César Márquez MA (2005). Procedimiento recomendado para la determinación del aluminio en muestras biológicas y otros especímenes de interés clínico. *Quim.Clín.*;24:46–54.
- Fleming LW, Prescott A, Stewart WK, Cargill RW. (1989). Bioavailability of aluminium. *Lancet*; 2: 433.
- Gilli P, Malii. Carne F, Fagioli F (1983). Is serum aluminium monitoring useful in evaluation aluminium intoxication? *Lancet*; 19.
- Gómez C, Fernández J, Fernández S, Virgós MJ, Cannata JB (1990). Acúmulo de aluminio en presencia de función renal normal: riesgo de intoxicación por vía oral. *Nefrología.*; 10: 386-392.
- Gómez Ullate P, Orifinol, Lazuen JA, Lampreabe I. (1979). Estudio multicéntrico de la demanda de diálisis en España. XI Reunión Soc Esp Nefrol Tenerife 1979; 160.
- Gorsky JE, Dietz AA, Spencer H, Osis D (1979). Metabolic balance of aluminium studied in six men. *Clin Chem*; 25: 1739-1743.
- Gorsky JE and Dietz A. (1981). Aluminium concentrations in serum of haemodialysis patients. *Clin Chem*; 27: 932-935;
- Greger JL, Baier MJ (1983). Excretion and retention of low or moderate levels of aluminium by human subjects. *Food Chem Toxicol* 21: 473-477.
- Huat TJ, Camats-Perna J, Newcombe EA, Valmas N, Kitazawa M, Medeiros R., (2019). Metal toxicity links to alzheimer's disease and neuroinflammation. *J Mol Biol* ;431:1843–68.
- Inan-Eroglu E, Ayaz A.(2018). Is aluminum exposure a risk factor for neurological disorders? *J Res Med Sci* 2018;23:51. doi: 10.4103/jrms.JRMS_921_17. PMID: 30057635; PMCID: PMC6040147.
- Jorgetti V, Lopez BD, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menendez P, Douthat W, Olaizaola I, Ribeiro S, Jarava C, Moreira E, Cannata-Andía J (2000). Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Am J Med Sci.*; 320(2): 76-80.

- Kathleen M. and Gura Pharm.D.(2009). Aluminum contamination in products used in parenteral nutrition: Has anything changed? 30 October; Nutrition. journal homepage: www.nutritionjrnl.com.
- King WS, Savory J, Wills MR, (1981). The clinical biochemistry of aluminium. *CRC Crit Rev Clin Lab Sciences*. 1981; 1-19.
- Klatzo I, Wisniewski H, Streicher E.(1965). Experimental production of neurofibrillary degeneration I. Light microscopic observations. *J Neuropathol Exp Neurol*; 24: 187,
- Klein GL, Snodgrass WR, Griffin MP, Miller NL, Alfrey AC, (1989). Hypocalcemia complicating deferoxamine therapy in an infant with parenteral nutrition-associated aluminium overload: Evidence for a role of aluminium in the bone disease of infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 9: 400-403.
- Komarova T, McKeating D, Perkins AV, Tinggi U. (2021). Trace element analysis in whole blood and plasma for reference levels in a selected Queensland population, Australia. *Int J Environ Res Public Health*; 18:2652.
- Koo WW, Kaplan LA, Krug-Wispe SK, Succop P, Bendon R, (1989). Response of preterm infants to aluminium in parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* ; 13: 516-519.
- Kopeloff LM, Barrern SW, Koppelof N, (1942). Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means. *Am J Psychiatry*; 98: 881-902.
- Lacour B, Touam M, Druke T, (1984). En: *Aluminium et insuffisance renale*. Rottembourg J, Druke Y. Paris: Gambio 167-176.
- Lamonte C, Gianmario B, Marchio G, Morrone L, Chiarulli G, (1994) (Iron stores and aluminium burden (Ferro di deposito e accumulo di Alluminio). *Giornale Italiano di Nefrologia*, 11(3), pp. 179-182.
- Laur N, Kinscherf R, Pomytkin K, Kaiser L, Knes O, Deigner HP, (2020). ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood. *PLoS One*; 15:e0233357.
- Leather HM, Lcwin IG, Colder E et al., (1981). Effect of water deionisers on «fracturing osteodystrophy» and dialysis encephalopathy in Plymouth. *Nephron*; 29: 80-84.

- Liu, M., Gong, Y., Wang, X., Liu, C., Hu, J. (2024). DSN-BR-Based Online Inspection Method and Application for Surface Defects of Pharmaceutical Products in Aluminum-Plastic Blister Packages. *Chinese Journal of Mechanical Engineering (English Edition)*, 37 (1), art. no. 86, 1.
- Martín de Francisco AL, Fernández MD, Ordóñez R, Álvarez C, Cotorruelo JG, Arias M, Sousa F, Llamazares C. (1983). El aluminio en la insuficiencia renal crónica, hemodiálisis y trasplante renal. *Nefrología*; 3: 96-99.
- Martin BJ, Lyon TDB, Fell GS, (1991). Comparison of inorganic element from autopsy tissue of young and the elderly subjects. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*: 5: 203-211.
- Martyn CN, Osmond C, Edwardson JA, Barker DJP, Harris EC, Lacey EC, (1989). Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet*; 1: 59-62.
- Mayo Clinic Laboratories. Rochester 2022 Interpretive handbook [Online]. Mayo Clinic Laboratories; 2022. Available from: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/pod/Mayo-Test-Catalog-Rochester--SortedByTestName-duplex-interpretive.pdf>.
- McGraw M, Bishop R, Jameson R, Robinson MJ, O'Hara M, Hewitt CD, Day JP, (1986). Aluminium content of milk formulae and intravenous fluids used in infants, *Lancet*; 1: 157.
- Milne FJ, Hudson GA, Meyers AM et al. (1982). Healing of fracturing bone Disease occurring in patients on dialysis *S Afr Med J*; 61: 955.
- Morrisey J, Rothstein M, Mayor G, Slatopolsky E (1983). Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminium. *Kidney Int*; 23: 699-704.
- Mousson C, Cbarhon SA, Ammar M, Accominoltj M, Rifle O, (1989). Aluminium bone deposits in normal renal function patients after longterm treatment by plasma exchange. *J Artif Organs*; 12: ;64-667.
- Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS, (1981). Dialysis encephalopathy bone disease and anaemia. The aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis. *J Clin Pathol* ; 34: 1285-1294.

- Payne, Glenda M; Curtis, Jim (2021). Water Treatment for Hemodialysis: Keeping Patients Safe. *Nephrology nursing journal: Journal of the American Nephrology Nurses' Association* (7/2021). Vol. 48, N^o4, p. 315 – 345. DOI: 10.37526/1526744X.2021.48.4.315
- Pérez-García R, García Maset R, Gonzalez Parra E, Solozábal Campos C, Ramírez Chamond R, et al., (2016). Guideline for dialysate quality of Spanish Society of Nephrology (second edition, 2015). *Guía de gestión de calidad del líquido de diálisis (LD) (segunda edición, 2015)*. *Nefrología* ;36:e1-e52 Páginas 217-332. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.01.003.
- Pérez, G., Vittori, D., Garbossa, G., Nesse, A. (2002). Aluminum toxicity in Erythropoiesis. Related mechanisms *Toxicidad del aluminio sobre el sistema eritropoyético. Mecanismos involucrados*. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 36(1), pp. 41–50.
- Pérez San Martín, Sonia; Miquel Bauçà, Josep y Martínez-Morillo, Eduardo (2022). Medición del contenido de aluminio en especímenes biológicos: aplicación en el laboratorio clínico. *Adv. Lab. Med.* 3(2): 160-166.
- Pineau A, Guillard O, Chappuis P, Arnaud J, Zawislak R (1993). Sampling conditions for biological fluids for trace elements monitoring in hospital patients: a critical approach. *Crit Rev Clin Lab Sci*; 30:203-222.
- Porter, J.B., Huehns, E.R. (1989). The toxic effects of desferrioxamine. *Bailliere's Clinical Haematology*, 2(2), pp.459–474.
- Posen GA, Gray DG, Jawwursk Fet al., (1972). Comparison of renal osteodistrophy in patients dialyzed with deionized and non deionized water. *Trans-Am Soc Artf Organs*; 18: 405-409.
- Posen GA, Gray DO, Siddiqui JL et al., (1972). Bone disease in patients on regular haemodialysis. *Quart J Med* ; 41: 534-535.
- Renke Guilherme et al., Vanessa Borges Pinheiro Almeida , Everton Almeida Souza , Suzana Lessa , Raila Linhares Teixeira , Leticia Rocha , Pamela Lopes Sousa and Bernardo Starling-Soares, (2023). Clinical Outcomes of the Deleterious Effects of Aluminum on Neuro-Cognition, Inflammation, and Health: A Review *Nutrients*, 15, 2221. <https://doi.org/10.3390/nu15092221> <https://www.mdpi.com/journal/nutrients>.

- Robinson MJ, Ryan SW, Newton CJ, Day JP, Hewitt CD, O'Hara M, (1987). Blood aluminium levels in preterm -infants -fed parenterally or with cows'milk formulae. *Lancet*; 2: 1206.
- Roider G and Drash G.(1999). Concentration of Aluminum in human tissues- Investigations on an occupationally non exposed population in Southern Bavaria (Germany). *Traces Elements and electrolites*, 16(2),pp77-86.
- Shankara Bagepally , Rakesh Balachandar , Ravibabu Kalahasthi , Ravikesh Tripathi , Madhumita Haridoss (2021). Association between aluminium exposure and cognitive functions: A systematic review and meta-analysis Bhavani. *Chemosphere* 268;128831. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128831>.
- Simon P, Ang KS, Cam G, (1985). Impaired transport of the iron transferrin complex and microcytic anaemia in haemo dialysis patients with aluminium intmdcation. *Proc ED-TA-ERA*; 22: 374-381.
- Skalsky HL, Carchman RA, (1983). Aluminium homeostasis in man. *J Aro Coll Tox*; 2: 405-423.
- Sposforth J., Edin L.R.C.P, Eng, M.R.C.S. (1921). Case of Aluminium poisoning. *Lancet*; 1301. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)24927-7.
- Strathmann FG, Blum LM. (2018). Toxic elements. In: Rifai N, Horwath AR, Wittwer CT, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 6th ed St. Louis, USA: Elsevier;888–924 pp.
- Sulkova S, Laurincova Z, Kvasnicka J. (1990). Does aluminium affect the effectiveness of human recombinant erythropoietin in the treatment of anaemia in dialyzed patients? *Cas Lek Cesk*; 129: 113-115.
- Suresh S, Singh S A, Rushendran R, Vellapandian C, Prajapati B (2023). Alzheimer's disease: the role of extrinsic factors in its development, an investigation of the environmental enigma. *Front Neurol*. Dec 6;14:1303111. doi: 10.3389/fneur.2023.1303111. PMID: 38125832; PMCID: PMC10730937.

- Taylor A, Angerer J, Claeys F, Kristiansen F, Mazarrasa O, Menditto A, et al., (2002). Comparison of procedures for evaluating laboratory performance in external quality assessment schemes for lead in blood and aluminum in serum demonstrates the need for common quality specifications. *Clin Chem*;48:2000–7.
- Torra M, Rodamilans M, Corbella J (2002). Human exposure to metals: some factors influencing the metal concentration. *Trace Elements and Electrolytes* ; 19 : 192-96.
- Tslev DL, Saprianov ZK, (1983). *Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice*. USA: CRC Press; 1:83.
- Walker JA, Sherman RA, Cody R, (1990). The effect of oral bases on enteral aluminium absorption. *Arch Intern Med*; 150: 2037-2039.
- Wang Z, Wei X, Yang J, Suo J, Chen J, Liu X, et al. (2016). Crónica exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurosci Lett*;610:200–6. doi: 10.1016/j.neulet.2015.11.014.
- Ward MK, Feest TO, Ellis et al. , (1978). Osteomalacic dialysis osteodistrophy: evidence for a water bone aetiological agent probably aluminium. *Lancet* , 1: 841-845.
- Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhati N, Wisniewski TM, Arnold IM, et al. (2014). Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide, and its soluble salts. *Crit.Rev Toxicol*;44(4 Suppl):S1–80.
- Wilschefski SC, Baxter MR (2019). Inductively coupled plasma mass spectrometry: introduction to analytical aspects. *Clin Biochem Rev*; 40:115–33.
- Wróbel K., Blanco González E, Sanz-Medel A (1993). Ultrafiltrable aluminum in normal and uremic sera: influence of desferrioxamine therapy. *Trace Elem Med* 10: 97-103.
- Zapatero González MD. (1994). Niveles de aluminio sérico en la población de Zaragoza: Estudio transversal y factores relacionales. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza.

Zapatero MD, García de Jalón A, Pascual F, Calvo ML, Escanero JF, Marro A (1994). Serum aluminium levels in Alzheimer's disease and other senile dementias. *Biol Trace Element Res*; 47:235-239.

Dr^a. FERNANDEZ GONZALEZ, María Dolores

Jefe de Servicio de ANALISIS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICA CLINICA del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”.

Cursó el bachillerato en el Instituto “Santa Clara” de Santander y realizó la prueba de acceso en la Universidad de Valladolid.

Inició sus estudios universitarios en la *Universidad de Santiago de Compostela* donde obtuvo las titulaciones de:

- Licenciada en Ciencias Químicas (1972).
- Licenciada en Farmacia (1974)
- Posteriormente realizó la Tesis Doctoral en la Universidad de Oviedo:
- Doctora en Ciencias Químicas (1991)
- Tesis Doctoral : “Estudio sobre la determinación y toxicidad del aluminio en los pacientes en diálisis y su evolución post trasplante”. Directores: Dr. Angel L. Martín de Francisco, y Prof. Dr. Alfredo Sanz Medel. Laboratorio de Bioquímica Clínica y Departamento de Nefrología del Hospital “Marqués de Valdecilla (Santander) y Departamento de Química Física y Analítica. Facultad de Químicas. Universidad de Oviedo.

En la etapa de posgrado obtuvo las siguientes titulaciones:

- Farmacéutico especialista en análisis clínicos
- Químico especialista en análisis clínicos
- Farmacéutico especialista en bioquímica clínica
- Diplomado en sanidad. máxima calificación de la promoción
- Experta en metodología de educación sanitaria

Desde el punto de vista profesional, inició su etapa de formación asistencial en el *Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”*, como Farmacéutico Residente entre desde 1975 a 1978, obteniendo la plaza de Adjunto de Análisis Clínicos en 1978. En el año 2012, obtuvo por oposición la Jefatura de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica en el mismo hospital.

Colaboró activamente en el desarrollo del laboratorio como Unidad asistencial de aportación al Diagnóstico Clínico en línea con los requerimientos de las diferentes unidades, realizando además una intensa labor Docente.

La Dr^a M^a Dolores Fernández, participó en el desarrollo de unidades analíticas especiales con la incorporación de Técnicas avanzadas como fueron la Espectrofotometría de Absorción Atómica de llama (AAS) y la Espectrometría de Absorción Atómica con Cámara de Grafito, de esta forma se hizo posible la determinación de elementos con interés Clínico a escala macro y micro. Posteriormente y en línea con las demandas asistenciales se agregaron nuevos sistemas de Instrumentación especial como es la Cromatografía de Hight presure Liquid Cromatografic (HPLC).

Durante más de 30 años, ha desarrollado una intensa *labor de investigación* en el Área Clínica, dentro del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”. Esta colaboración, ha dado lugar a numerosos proyectos de investigación y publicaciones en revistas de gran impacto internacional, así como comunicaciones a congresos tanto internacionales como nacionales. A modo de resumen se muestran agrupadas por Servicios algunas de estas aportaciones (Cuadro 1).

SERVICIO	Cap. Libros	Artículos	Congresos	Total	%
NEFROLOGIA	2	3	10	15	12.9
ENDOCRINOLOGIA	1	4	11	16	12.9
CIRUGIA CARDIOVAS.	1	3	7	11	9.5
PSIQUIATRIA		3	7	10	8.6
DIGESTIVO		2	7	9	7.8
ANATOMIA	1	2	3	6	5.2
HEMATOLOGIA			4	4	3.6
NUTRICION			3	3	2.6
FARMACIA HOSP.		1	1	2	1.8
OTROS *		4	2	6	5.1
ANL. CLIN. + BIOQ.	6	6	24	36	31.0
TOTAL	11	28	79	118	100

Cuadro 1. Resumen de la colaboración con diversos Servicios del HU” Marqués de Valdecilla”.

