

# *Efecto del hidróxido de aluminio sobre la absorción de hierro en ratas con función renal normal*

I. Fernández Soto, M. T. Allende, M. C. Díaz de Greñu, M. Macho, B. Díaz López y J. B. Cannata

Hospital General de Asturias. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

## RESUMEN

### **Efecto del hidróxido de aluminio sobre la absorción de hierro en ratas con función renal normal.**

*En ratas adultas con función renal normal el estudio de la absorción de Fe<sup>59</sup> mediante dos técnicas diferentes no se vio influenciada por la administración de hidróxido de aluminio a dosis equivalentes a las utilizadas en pacientes con insuficiencia renal.*

## SUMMARY

### **Effect of aluminium hydroxide on iron absorption in rats with normal renal function.**

*In adult rats with normal renal function, Fe<sup>59</sup> absorption was evaluated using two different methods. Administration of aluminium hydroxide in doses equivalent to those given to renal patients as a phosphate binder, did not modified the Fe<sup>59</sup> gastrointestinal absorption.*

## Introducción

Uno de los últimos efectos tóxicos que se ha descrito del aluminio es el de provocar la anemia o el de agravar la anemia ya existente en los pacientes con insuficiencia renal crónica. El mecanismo por el cual se llega a producir esta anemia no está totalmente aclarado, pero sugiere que la relación entre aluminio y hierro es más que una simple coincidencia<sup>1-3</sup>. El aluminio podría condicionar este tipo de anemia a través de distintos mecanismos, como, por ejemplo, a través de una mala utilización del hierro por la médula ósea o tal vez debido a una posible interferencia del aluminio sobre la absorción gastrointestinal de hierro<sup>2</sup>.

A los pacientes en diálisis se les prescribe habitualmente el hierro en ayunas, dado que en medio ácido este elemento se absorbe mejor. El hecho de administrar conjuntamente el hierro con el hidróxido de aluminio podría conllevar un efecto negativo sobre la absorción del primero. Esta interferencia del aluminio sobre el metabolismo del hierro podría ser debida a: 1) Al conocido efecto antiácido del hidróxido de aluminio, con la consecuente probable elevación del pH gastroduodenal y secundaria obstaculización en la absorción del hierro. 2) A la posibilidad de que el hidróxido de aluminio pueda ligar o formar precipitados con el hierro, lo cual obstaculizaría la absorción del mismo<sup>4</sup>.

En trabajos publicados recientemente<sup>4, 5</sup> hemos demostrado que, tras la disminución significativa de la dosis de hidróxido de aluminio, prescindiendo fundamentalmente de la dosis correspondiente al desayuno, hemos conseguido: a) Mejorar significativamente los niveles de Hb en sangre. b) Reducir el número de transfusiones sanguíneas requeridas por necesidades clínicas, y c) Disminuir los requerimientos de hierro parenteral en nuestros enfermos (fig. 1).

A la vista de estos resultados pusimos en marcha un estudio experimental con ratas, con objeto de valorar la probable interferencia del hidróxido de aluminio en la absorción de hierro a nivel del tracto gastrointestinal mediante la utilización de hierro marcado ( $Fe^{59}$ ). Dado que el estudio de dicha absorción no resulta simple, y no hay un acuerdo en lo que respecta a cuál es la metodología más idónea para su estudio<sup>6-8</sup>, nos propusimos llevar a cabo dicho trabajo con dos técnicas a nuestro alcance, con objeto de establecer el método más eficaz para la valoración de la absorción de  $Fe^{59}$  en ratas.

## Material y métodos

El trabajo se desarrolló en tres fases, utilizando un total de 51 ratas Wistar macho de 250-350 g., con

edades superiores a los dos meses (primera fase, 15 ratas; segunda fase, 21 ratas; tercera fase, 15 ratas). En cada fase se estudiaron dos grupos:

*Grupo A:* Administración de  $Fe^{59}$  sin hidróxido de aluminio.

*Grupo B:* Administración de  $Fe^{59}$  + hidróxido de aluminio.

Para el conteo de la radiactividad se utilizó un etector externo CGR, manteniendo durante todas las lecturas: A) La distancia entre el colimador y el elemento a detectar. B) La geometría, introduciendo tanto a las heces como a las ratas en pequeñas cajas, inmovilizando a estas últimas para evitar variaciones en la geometría. Las dos técnicas utilizadas simultáneamente para la medición de la absorción del  $Fe^{59}$  fueron:

A) El método del cálculo de la radiactividad fecal, en el cual se administra una dosis conocida de  $Fe^{59}$  por vía oral, calculándose el porcentaje de absorción mediante el estudio de la actividad residual del  $Fe^{59}$  en heces a lo largo de diez días<sup>6, 7</sup>.

B) Método del conteo de cuerpo completo, en el que se administra una dosis oral de  $Fe^{59}$  radiactivo y se determina la radiactividad remanente en cuerpo transcurrido un tiempo predeterminado (en nuestro caso diez días). Además, y con objeto de estudiar las probables variaciones, a lo largo de las tres fases se realizaron lecturas adicionales con objeto de valorar los cambios que se producían al modificar la posición del colimador y de las ratas en relación al mismo.

En la primera y segunda fase se administraron mediante sonda de plástico: 60  $\mu$ Ci de  $Fe^{59}Cl_3$  (Amershan, con una actividad específica de 3-20 mCi/mg. de Fe) + 40 mg. de ácido ascórbico (concentración calculada como necesaria para reducir y quelar al Fe) + 4 mg. de  $FeSO_4$ . En estas dos fases las ratas del grupo B recibieron al mismo tiempo 30 mg. de hidróxido de aluminio repartidos en dos dosis. Estos compuestos se administraron en dos días consecutivos para evitar las variaciones fisiológicas en la absorción de Fe<sup>6</sup>. A partir del tercer día, y hasta el día diez, las ratas recibieron sólo 20 g/día de dieta normal de mantenimiento, continuando en jaulas metabólicas con recogida diaria de heces. En la primera fase se realizó únicamente el conteo de heces con el colimador en posición horizontal; en la segunda fase se realizó conteo en cuerpo y en heces utilizando el colimador en posición vertical.

En la tercera fase se administraron durante los dos primeros días: 60  $\mu$ Ci de  $Fe^{59}Cl_3$  + 200 mg. de ácido ascórbico + 20 mg. de  $Fe SO_4$ , recibiendo las ratas del grupo B 200 mg. de hidróxido de aluminio. A diferencia de las fases primera y segunda, en esta tercera fase, con excepción del  $Fe^{59}Cl_3$ , que se administró sólo los dos primeros días, el resto de los compuestos fueron administrados durante los diez días

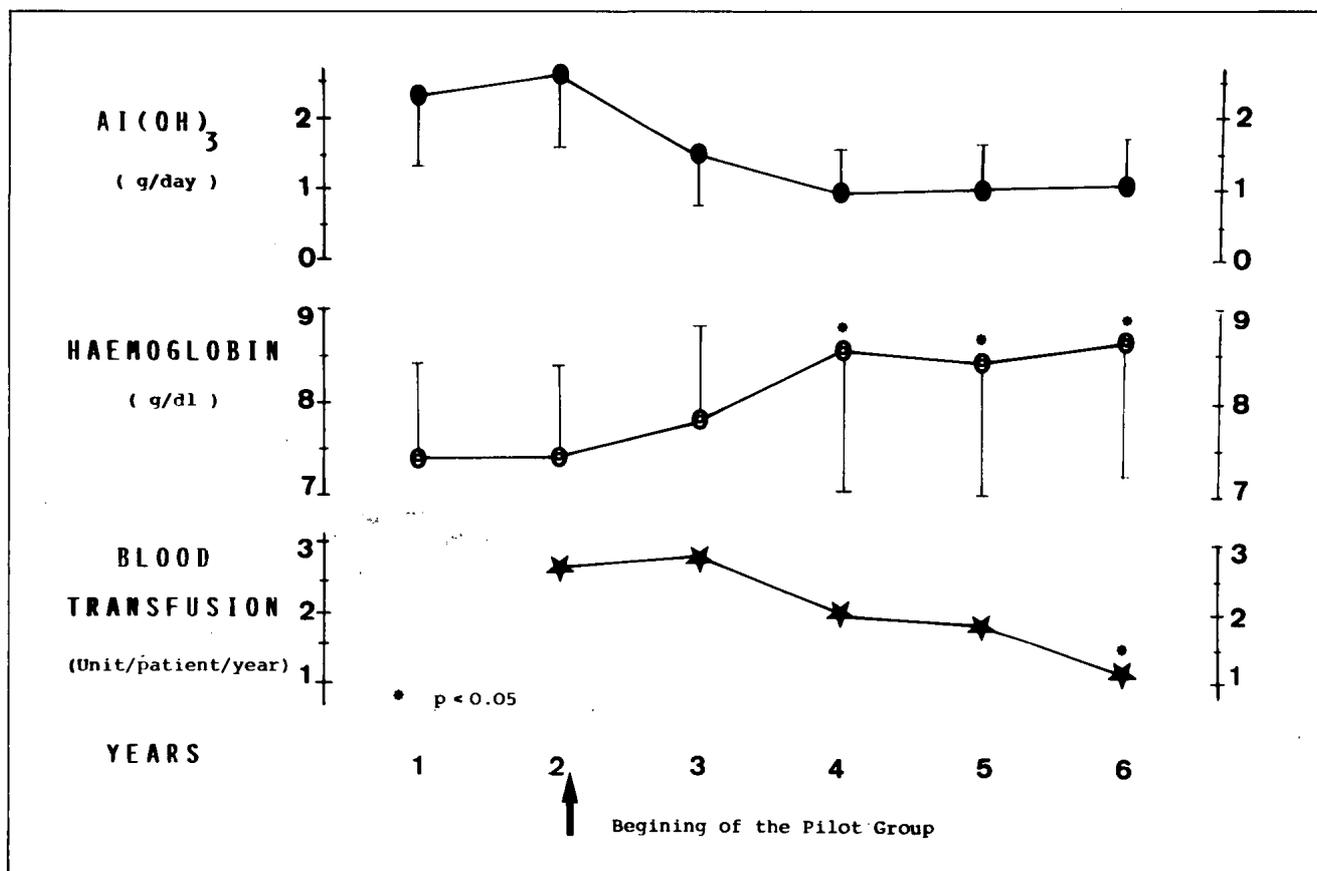


Fig. 1.—Mejoría de los niveles de hemoglobina sérica y reducción de las necesidades transfusionales tras la reducción de la ingesta de hidróxido de aluminio en un grupo de 54 pacientes en hemodiálisis crónica. (Cannata JB et al., referencia núm. 5.)

que duró la experiencia. En esta tercera fase la detección se realizó con el colimador, en posición vertical.

### Resultados

Los resultados se expresan en porcentajes (media  $\pm$  SD) de actividad con respecto a un estándar que fue contado a lo largo de todas las experiencias.

Como lo demuestra la tabla, en ninguna de las fases se demostró influencia alguna de la administración conjunta del hidróxido de aluminio con el hierro, ni siquiera cuando se aumentó la dosis de hidróxido de aluminio o cuando se prolongó la administración del ácido ascórbico y del FeSO<sub>4</sub> (tercera fase).

### Discusión

Hasta la actualidad todos los estudios experimentales que han demostrado producción o agravamiento

de la anemia por intoxicación aluminica lo han hecho a través de exposición a altas dosis y siempre utilizando la vía parenteral<sup>2, 3, 9-12</sup>. Hoy día ya nadie duda que el aluminio interfiere con la utilización del hierro en la médula ósea; no obstante, el mecanismo íntimamente relacionado con este efecto no está totalmente aclarado.

La administración oral de hidróxido de aluminio podría, al menos teóricamente, provocar efectos similares, pero tal vez más atenuados a través de la absorción de aluminio y elevación de sus niveles plasmáticos, facilitando su depósito e interfiriendo los niveles donde se producen y maduran los glóbulos rojos. No obstante, otro mecanismo probablemente implicado, y hasta la actualidad no mencionado, sería el de la probable interferencia del hidróxido de aluminio sobre la eritropoyesis, a través de su interacción con el hierro en el tubo digestivo, obstaculizando su absorción.

En nuestros estudios previos<sup>4, 5</sup>, administrando ambas drogas alejadas temporalmente, una de las ventajas obtenidas con mayores implicaciones prácticas ha sido el aumento de los niveles de hemoglobi-

**Tabla:** Resultados de absorción (en %) en grupo A (sin hidróxido de aluminio) y grupo B (con hidróxido de aluminio)

Grupo A (% absorción)		Grupo B (% absorción)
	<b>Primera fase</b>	
Heces (N = 7) 26 ± 14		(N = 8) 25 ± 18
	<b>Segunda fase</b>	
Heces (N = 9) 18,9 ± 11,4		(N = 12) 15,7 ± 11,7)
Cuerpo (N = 9) 8,6 ± 1,4		(N = 12) 9,3 ± 2
	<b>Tercera fase</b>	
Heces (N = 7) 18,1 ± 12,4		(N = 7) 19,6 ± 16
Cuerpo (N = 7) 8,2 ± 2,3		(N = 8) 8,6 ± 1,8

na sérica de los pacientes, una menor necesidad clínica de transfusiones y una menor utilización de hierro intraparenteral.

Sin embargo, con dichos resultados nada se podía decir del mecanismo implicado en las mejorías observadas, motivo por el que pusimos en marcha el estudio del que en este trabajo analizamos los resultados preliminares en ratas con función renal normal, utilizando dosis de hidróxido de aluminio proporcionales a las que toman los pacientes en hemodiálisis y que considerábamos capaces de interferir con la absorción de hierro.

Como se puede desprender del análisis de los resultados, con ninguna de las dos técnicas empleadas hemos sido capaces de comprobar un efecto negativo de dosis bajas de hidróxido de aluminio sobre la absorción de Fe<sup>59</sup> en ratas sin insuficiencia renal. Aunque este trabajo no aporta datos definitivos, los resultados obtenidos son sugestivos de que éste no sería el principal mecanismo implicado en la mejoría de la eritropoyesis observada en nuestros pacientes<sup>4, 5</sup>, si bien en presencia de insuficiencia renal la situación puede ser diferente, dado que el estado urémico modifica la absorción y comportamiento de los minerales<sup>13-15</sup>.

En lo referente a la técnica más idónea para la realización de estos estudios, al igual que otros autores<sup>6-8</sup> hemos encontrado una clara disparidad

entre el método de contaje en heces y el corporal total, teniendo el primero una mayor dispersión, aun extremando el cuidado en la recogida de heces. El contaje corporal total en ratas es una técnica de fácil realización, si bien el principal inconveniente que presenta es que al tener que retirar el colimador para poder captar todo el cuerpo de la rata la radiactividad a detectar disminuye y el fondo aumenta proporcionalmente su importancia; por tanto, resulta imprescindible aumentar la dosis de Fe<sup>59</sup>. La utilización del colimador en posición vertical y horizontal nos ha demostrado que con la primera se mantiene mejor la geometría y la dispersión de los resultados es menor.

Si bien estos resultados preliminares no parecen concederle ninguna importancia al probable efecto negativo del hidróxido de aluminio en la absorción de hierro y, consecuentemente, en la génesis de la anemia aluminica, es necesaria su comprobación en modelos experimentales con insuficiencia renal para poder sacar conclusiones, al menos parcialmente, extrapolables a lo observado en nuestros pacientes.

#### Agradecimientos

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda de la Dirección de Política Científica, Proyecto CAICYT 2837/83 C2, y Acción Integrada Hispano Británica 21/72.