

Intoxicación aluminica. Métodos diagnósticos

P. M. Ambrosioni

Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina Montevideo. Uruguay.

El desarrollo de la hemodiálisis (HD) y la sobrevida que ella ha permitido a los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) ha sido la fuente de conocimiento de aspectos evolutivos de la uremia crónica que no hubieran sido de otro modo posibles.

También ha sido, por otro lado, fuente de nuevas patologías. Entre ellas ocupa un lugar importante la patología asociada al aluminio (Al).

La toxicidad por Al ha sido vinculada con alteraciones a nivel de diversos órganos y sistemas, siendo los más destacados el encéfalo¹, el sistema hematopoyético² y el hueso³.

Sin desconocer la importancia de la afectación en otros niveles, nos vamos a referir a la patología ósea vinculada con el Al, por ser allí donde los aspectos diagnósticos y también patogénicos han adquirido mayor relevancia en los pacientes en diálisis.

El efecto tóxico del Al sobre el hueso se sospechó desde que fue demostrada una alta incidencia de osteomalacia (OM) entre pacientes hemodializados en regiones en que en el agua de diálisis se determinaba un alto contenido en Al⁴. Se demostró posteriormente que el Al se acumula preferentemente en el esqueleto en los pacientes con IRC, en el frente de mineralización⁵ fundamentalmente, y que las concentraciones de Al se correlacionan en forma directa con la cantidad de matriz no mineralizada y en forma inversa con el porcentaje de células en las superficies activas⁶⁻⁷⁻⁸.

Por otra parte, se encontró que pacientes que reciben soluciones parenterales conteniendo Al como contaminante, en alimentación parenteral o en plasmáferesis, reproducen la patología ósea de los dializados⁹.

A nivel experimental, la administración de Al a ratas, perros y otros animales de experimentación induce OM, habiéndose demostrado a nivel celular, en cultivo, acciones deletéreas del Al sobre los osteoblastos y la formación de matriz ósea¹⁰⁻¹⁵.

Finalmente, se ha establecido la efectividad de la desferrioxamina en quelar el Al y las modificaciones óseas asociadas al remover el Al del frente de mineralización^{16, 17}. Estamos de acuerdo con Malluche¹⁸ en que se cumplen de este modo los postulados de R. Koch para afirmar al Al como agente etiológico, aunque otros auto-

res han sostenido que su depósito en la interfase osteoide-hueso mineralizado podría ser un epifenómeno¹⁹.

Establecido de este modo el vínculo entre Al y enfermedad ósea, ¿cuál sería la metodología diagnóstica más apropiada?

El diagnóstico de la intoxicación aluminica comienza por una valoración de la exposición.

Para ello se debe determinar correctamente: a) la población expuesta; b) las fuentes de la intoxicación; c) las vías, y d) los factores facilitadores.

Este análisis debe darnos una base para la adecuada prevención.

En segundo lugar, interesa determinar cuáles son las alteraciones que genera en el organismo para permitir un diagnóstico de orientación clínica y paraclínica, y finalmente nos debemos plantear cuál o cuáles son los test más confiables para establecer una confirmación del diagnóstico.

Comenzando con la valoración de la exposición y teniendo en cuenta la universal distribución del Al, se ha señalado que las poblaciones de mayor riesgo son: la insuficiencia renal (IR), sobre todo en diálisis; los niños, los diabéticos y aquellos pacientes sometidos a tratamiento con grandes volúmenes por vía parenteral.

También se ha publicado un mayor riesgo en pacientes con hepatopatía, dado que el hígado sería una vía no despreciable de eliminación²⁰.

Todos los autores están de acuerdo en que el mayor riesgo para la intoxicación aluminica es la pérdida de la función renal (FR). Este hecho está vinculado al metabolismo del propio Al. El riñón parece ser la vía principal de eliminación del organismo, y se ha establecido que frente a cargas IV de Al la eliminación por vía urinaria alcanza alrededor del 50 %.

Las personas con FR normal tienen niveles muy bajos de Al en casi todos los tejidos. Sólo el pulmón presenta en ellos niveles algo mayores.

Con la disminución de la FR, el Al aumenta progresivamente, siendo los órganos más afectados el hueso y el hígado. Alfrey señala en autopsias contenidos aumentados de Al en el hueso en un 82 % y en el hígado en el 56 % de los pacientes con uremia. La magnitud del depósito es todavía mayor en los pacientes con manifestaciones neurológicas²¹.

Con la progresión de la IR a la exposición natural al Al y su defectuosa metabolización se agregan dos fuentes de exposición de la mayor importancia.

Por un lado, para los pacientes en diálisis, la exposi-

Correspondencia: Dr. Pablo Ambrosioni.
Centro de Nefrología Renis.
Duvimioso Terra, 1681.
CP 11200 Montevideo (Uruguay).

ción al Al contenido en el dializado; por otro, aquella al Al contenido en los captadores de P utilizados para controlar la hiperfosforemia que habitualmente padecen estos pacientes.

Hoy en día, la difusión del tratamiento del agua por ósmosis inversa (OI) o desionizador (DI) ha atenuado los efectos nocivos del Al contenido en los líquidos de diálisis, pero no los ha hecho desaparecer totalmente. Se ha señalado en la literatura una disminución franca de la incidencia de la encefalopatía dialítica, y es ésta la experiencia en general en todos los países y grupos que realizan tratamiento dialítico a importantes poblaciones de pacientes. Sin embargo, la enfermedad ósea, aunque puede haber cambiado algo su perfil clínico a formas menos sintomáticas, sigue siendo hoy un problema a atender.

Esto es debido, por un lado, a las imperfecciones de los sistemas de tratamiento, pues la OI extrae entre el 80 y 95 % de lo que se le ofrece y la DI es incompleta, pues es incapaz de eliminar las formas coloidales del Al. En ese sentido, en Montevideo se realizó un estudio del agua en forma mensual, a lo largo de 18 meses, encontrando variaciones que oscilaban desde 20 a 800 µg/l, con valores medios de 200 µg/l²².

Solamente entonces un sistema combinado de tratamiento podría hacer disminuir realmente el riesgo de IA en los momentos de contaminación mayor. A esto se le suman los problemas propios de cada sistema, pues en la OI influyen la integridad de las membranas y en la DI la frecuencia de regeneración de las resinas.

Lo que, a nuestro entender, estos hechos están señalando es la necesidad de controles periódicos de los sistemas de tratamiento para asegurar la «pureza» del agua para diálisis.

Por otra parte, se señala la importancia de la absorción gastrointestinal de Al.

Diversos trabajos muestran el riesgo de absorción por vía digestiva y sus efectos sobre el hueso²³⁻²⁵. Se ha visto la aparición de enfermedad ósea en pacientes no expuestos al Al por vía del dializado, ya sea que estuvieran siempre bajo agua tratada o que no hubieran ingresado aún a diálisis.

Se ha señalado la importancia de la vía digestiva también en otras patologías aun con FR normal²⁰.

A medida que se ha generalizado el tratamiento de agua, la vía digestiva ha adquirido mayor relevancia como fuente de intoxicación.

Dos aspectos toman importancia al considerar la vía oral como fuente de intoxicación. El primero es que existen grandes variaciones individuales en el grado de absorción (podría haber pacientes hiperabsorbedores) y que factores predisponentes como el pH o la carencia férrica²⁶ podrían facilitar el ingreso del Al por v/o. Esta imprevisibilidad en la absorción hace particularmente peligrosa esta vía de intoxicación. El segundo aspecto se relaciona con una población particularmente expuesta que son los niños. Se ha demostrado en ellos una mayor susceptibilidad, junto a una mayor «compliance» de la prescripción.

Este hecho es más grave al actuar el Al en un momento particular del sistema esquelético, pudiendo llegar a comprometerse el crecimiento.

Para completar el panorama en relación a las poblaciones expuestas se ha señalado como poblaciones particularmente susceptibles a los diabéticos con IRC en HD²⁷.

Ello podría estar vinculado²⁸ a un turn-over óseo más bajo y podría extenderse a otras situaciones que cursen con un bajo recambio óseo (BRO). Haríamos solamente una mención particular para los enfermos en que se ha realizado paratiroidectomía (PTX). En virtud habitualmente de un hiperparatiroidismo severo, no controlable con tratamiento médico, se recurre a una PTX con variadas técnicas quirúrgicas.

La extirpación de tres o más glándulas, aun con reimplante, genera a menudo una situación de hipoparatiroidismo transitorio.

Se ha mostrado, tanto a nivel experimental como clínico, el aumento del depósito de Al en el hueso postparatiroidectomía, así como una disminución del turn-over óseo. El aumento del depósito se comprueba a pesar de la disminución e incluso suspensión del uso de captadores, dado el buen control de la fosforemia que se observa en el paciente con PTX. Si ese depósito aumentado tiene un rol patogénico en el BTO o éste es sólo el fruto de la supresión funcional de la paratiroides, es un hecho discutible. En nuestra experiencia con dos pacientes PTX que tuvieron biopsias pre y postparatiroidectomía, la forma histológica varió de un hiperparatiroidismo severo a una forma BTO (una osteomalacia y una forma adinámica). La variación del depósito de Al era difícil de interpretar, pues ambos pacientes habían recibido DFO por 2 y 3 meses previo a la PTX y uno lo siguió recibiendo luego de realizada la cirugía.

De cualquier modo, lo que sí tiene importancia es que en estos pacientes, en que las decisiones terapéuticas son ya difíciles, la presencia del Al agrega un factor más de dificultad en la decisión y el control clínico ulterior.

Pasada esta etapa de evaluación de la exposición, el segundo nivel diagnóstico corresponde a lo que llamamos presunción clínica.

El diagnóstico clínico presuntivo de intoxicación aluminica, en su forma más frecuente de enfermedad ósea, se apoya en la presencia de síntomas clínicos, propios de la enfermedad o de fenómenos asociados; en los estudios paraclínicos, a nivel humoral, con un perfil bastante característico; en el diagnóstico imagenológico (Rx, scanner, densitometría y tomografía computada). Revisaremos dichos elementos separadamente.

En relación a los síntomas clínicos (dolor óseo, miopatía, fracturas), la práctica clínica indica dos cosas: la primera es que los síntomas son tardíos en su aparición en el curso de la enfermedad y corresponden habitualmente a formas severas de intoxicación.

La segunda es que los signos clínicos no son exclusivos de una forma histológica (tabla I).

En la tabla se muestra el análisis de un grupo de pa-

Tabla I. Se muestra en un grupo de pacientes la correlación entre síntomas clínicos y BO. La OD de BR se presenta como más sintomática, con más dolor y miopatía y un menor grado de resorción ósea ($p < 0,05$. Test de Fisher)

Biopsia ósea Formas histológicas (n = 84)		
	Frecuencia	%
Normal	2	2,4
Osteomalacia carencial	9	10,7
Osteopatía aluminica	28	33,3
Aplasia	12	
Osteomalacia	16	
Osteopatía mixta	9	10,7
Osteofibrosis	33	39,3
Osteoporosis	3	3,6

cientos biopsiados y se aprecia en primer lugar que existen un buen número de pacientes asintomáticos, a pesar de ser una población seleccionada por la indicación de biopsia ósea (BO).

La frecuencia de pacientes asintomáticos es del 40-50 % y es mayor cuando se controlan las fuentes de exposición al Al. Se muestra también una mayor frecuencia de formas sintomáticas en el grupo de OD BR, pero estos hechos tienen un importante grado de «overlap», no permitiendo predecir el tipo histológico.

Existe también una menor frecuencia, como era de esperar, de reabsorción en la Rx de las OBR. Sin embargo, en una cierta proporción, y sobre todo si tenemos en cuenta las formas mixtas, existe coexistencia de Rx con reabsorción y OD BR.

Los signos Rx más específicos, fracturas costales o pelvianas, estrías de Milkman-Looser, son tardíos y, como señalábamos, propios de las formas severas.

La presencia de síntomas y signos asociados, neurológicos sobre todo, y eventualmente una anemia microcítica, pueden ser importantes en esta etapa de orientación clínica y deben ser analizados en profundidad (estudio EEG, etc.), pero no permiten asegurar la vinculación entre enfermedad ósea y aluminio.

El «perfil» humoral que caracteriza a la OD BR comprende valores de calcemia más elevados, así como una tendencia mayor a la hipercalcemia, espontánea o inducida, y una PTH inadecuadamente baja para la situación de IR de los pacientes.

Estos fueron los parámetros que nos mostraron significación estadística en un estudio anterior³⁰ y en una revisión de 84 pacientes con BO actuales. Otros autores^{31,32} señalan la existencia de fosfatasas alcalinas (FA) bajas como significativamente diferentes, y para nosotros ha sido a menudo un marcador útil.

Otro hecho a señalar a nivel de los parámetros humorales es que también permiten una buena orientación clí-

nica para el diagnóstico de osteomalacia carencial, no aluminica.

Esta patología presenta calcemias menores y, sobre todo, fosforemias significativamente menores que otros grupos histológicos, y mientras que la PTH es baja, las FA se encuentran elevadas, denotando actividad osteoblástica reaccional a la situación de OM, no bloqueada por el Al, que cuando canalizamos las BO de este grupo es muy bajo o está ausente por completo.

En relación a los estudios con imágenes, aparte de lo ya visto en la radiología, nuestra experiencia ha sido con centellografía ósea. Dicho procedimiento, realizado con tecnecio-pirofosfato y sobre todo con metildifosfonato marcado con TC 99, puede mostrar una imagen de baja captación ósea y captación por partes blandas del radiofármaco, imagen sugestiva de una intoxicación aluminica, como ha sido señalado por otros³³. Aunque se ha mostrado algo más precoz que la radiología en la detección de patologías óseas, es también un elemento diagnóstico tardío y de baja especificidad. Se ha señalado, a través de la densitometría y la TAC, la detección de una baja masa ósea.

Planteado en estos términos el diagnóstico clínico presuntivo de intoxicación por Al, recurrimos a aquellos métodos de confirmación diagnóstica más directos que tienden a determinar en el organismo la presencia de Al en cantidades aumentadas.

Los métodos de que disponemos son los siguientes: 1) medida de la aluminemia; 2) test con desferrioxamina; 3) biopsia ósea con histomorfometría. ¿Qué nos ofrecen los distintos métodos y cuál es la interpretación con el fin de un diagnóstico lo más certero posible?

a) Aluminemia. El procedimiento más utilizado para medir aluminemia es la espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito³⁴. Para nosotros este procedimiento nos permite, con límite de detección de 5 $\mu\text{g/l}$, y una sensibilidad de 15 pg, obteniendo un porcentaje de recuperación (exactitud) en plasma de $109 \pm 15 \%$, en orina de $100 \pm 14 \%$ y en agua de $105 \pm 20 \%$, la precisión dicha por el coeficiente de variación intraensayo alcanzó a $< 10 \%$.

Con dicho método obtuvimos en un grupo ($n = 8$) de voluntarios con FR normal valores de $10 \pm 5,7 \mu\text{g/l}$, y en pacientes en diálisis ($n = 86$), valores de $102 \pm 62 \mu\text{g/l}$, con una diferencia significativa ($p < 0,001$) entre ambas poblaciones. Este hecho, como ya lo han encontrado otros³⁵, señala los valores mayores plasmáticos en la población en diálisis, producto de los hechos señalados cuando hablamos de la exposición.

Sin embargo, hemos comprobado también que los valores de Al plasmáticos dependen más de la exposición actual o reciente que del depósito de Al en el organismo.

Cuando medimos la aluminemia basal en un grupo de pacientes ($\bar{x} = 155$, rango 60-245) y la comparamos a la aluminemia de los mismos obtenida tres semanas después de la suspensión de captadores v/o conteniendo Al

(\bar{x} = 54, rango 35-75), comprobamos un descenso significativo ($p < 0,04$) en los niveles de aluminemia.

Por otra parte, cuando comparamos los niveles de Al de una población en dos periodos distintos (1985-87 y 1988-90), en los que la diferencia sustancial era la implantación generalizada de tratamiento del HOH y el uso más racional de captore, comprobamos que las cifras de aluminemia también habían disminuido en forma significativa (1985-87, $n = 86$, $102 \pm 62 \mu\text{g/l}$; 1988-90, $n = 33$, $45 \pm 35 \mu\text{g/l}$, $p < 0,001$).

Decimos entonces que, si bien estamos de acuerdo con otros autores en que niveles basales de Al superiores a $100 \mu\text{g/l}$ ³⁶ son sospechosos de intoxicación, por debajo de estos valores es muy difícil hacer afirmaciones. McCarthy señala en 28 pacientes con BO una sensibilidad del 68 % y especificidad del 63 % para niveles de aluminemia superiores a $100 \mu\text{g/l}$ ³⁶.

Estamos de acuerdo con Malluche y Fanfère³⁷ en que no existe un valor umbral de Al plasmático que permita diferenciar con seguridad entre pacientes con enfermedad aluminica del hueso y los que no la tienen. Este hecho fue motivo para la aplicación de procedimientos buscando mejorar la sensibilidad de la aluminemia basal en la determinación de la patología ósea vinculada con el Al.

Se utilizó para ello el llamado test de DFO³⁸. La desferrioxamina, agente quelante del hierro y el Al, permite,

mediante una administración de única dosis, evaluar indirectamente, a través del ascenso generado en la aluminemia en un periodo interdialítico, la magnitud de los depósitos tisulares.

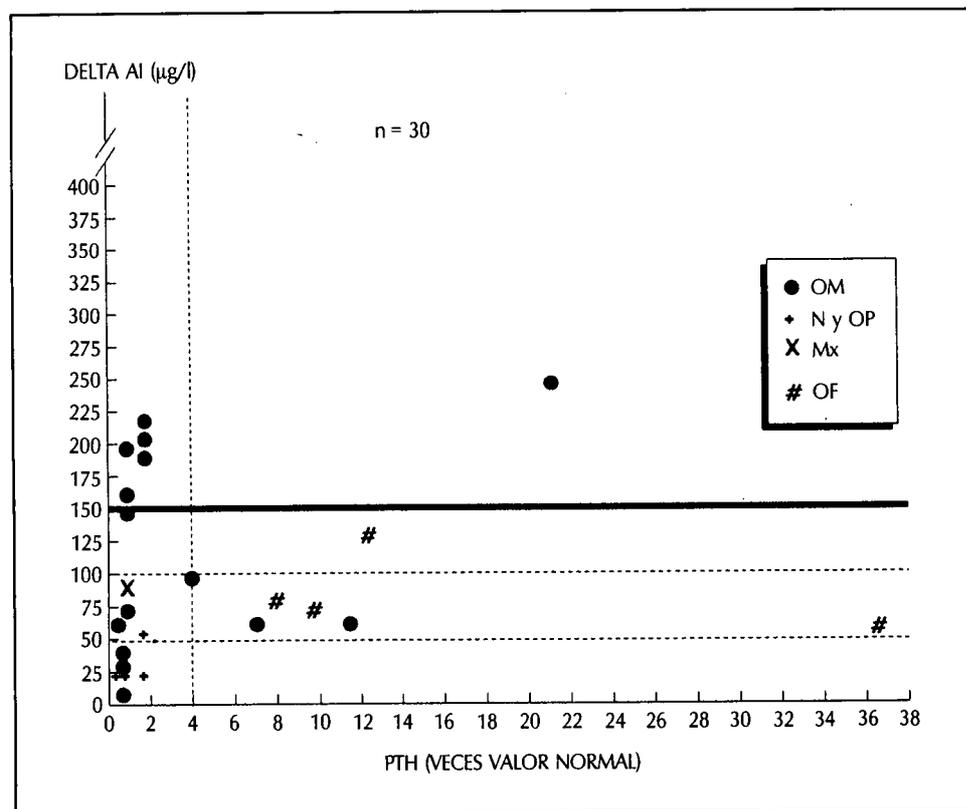
Creemos que los criterios de positividad iniciales³⁸, así como la certeza que permitían, eran el fruto del estudio de una población altamente intoxicada. Actualmente situamos dicha «positividad» en valores mayores de $150 \mu\text{g/l}$.

Nuestra experiencia con el test (fig. 1), para esos umbrales establecidos y en relación al diagnóstico de enfermedad ósea vinculada al Al, si bien ambos estudios no habían sido realizados en forma simultánea, para un umbral de $150 \mu\text{g}$, una especificidad del 100 %, pero una sensibilidad muy baja, del 30 %. El disminuir el umbral nos permitió aumentar la sensibilidad, pero a costa de una pérdida de especificidad.

Esto ha sido señalado también por De Vernejoul y cols.³⁹, quienes encuentran buena correlación entre los niveles pico de Al y el contenido de Al, pero no con la histomorfometría, es decir, con la forma ósea.

Tampoco Malluche³⁷ la encuentra, señalando que con estos estudios sólo un 14 % de los pacientes con Al > 10 % en la superficie tubercular pueden ser diagnosticados con seguridad.

Combinando el valor de delta Al del test de DFO con



valores de PTH (m) superiores en 4 veces o menos del valor máximo considerado normal, pudimos, sin perder especificidad, alcanzar una sensibilidad del 50 %.

Debemos señalar entre los factores de error el contenido de hierro del organismo, que por su mayor afinidad por la DFO podría competir con el Al, obligando a considerar como valores posibles de intoxicación a valores menores a los señalados. Inversamente, la distribución del Al en el hueso, no sólo en el frente, sino también a nivel de los trabéculas, podría hacerlo menos «extraíble». Finalmente, los depósitos en otros órganos podrían también perturbar en la interpretación de los valores.

Se han señalado para la DFO complicaciones orgánicas s/t auditivas, visuales, así como el aumento de la susceptibilidad de infecciones específicas o por agentes tales como yersinia y otros.

Estas complicaciones se vinculan por algunos a las dosis utilizadas, pero también han sido señaladas en ocasiones con dosis única.

Estos hechos nos obligan a replantearnos la utilidad del test de DFO en el diagnóstico, pues pensamos que no aporta esencialmente más datos que la aluminemia realizada en forma señalada en la población si se tiene bien conocida y controlada la exposición al riesgo³⁵; cabría, sin embargo, plantearse la interrogante, como sostienen Fournier, Drüeke y cols.⁴⁰, si en situación de decidir una PTX, dado que interesa el contenido global de Al por la posible acción posparatiroidectomía más que la forma histológica actual (que se presupone un hiperparatiroidismo severo), el test de DFO podría mantener vigencia.

Finalmente, la BO, que realizamos con trocar de Bordier y que se procesa sin descalcificar, es para nosotros la única técnica que permite un diagnóstico de certeza.

De la BO obtenemos 3 tipos de información:

a) La imagen histológica, que nos permite un diagnóstico adecuado y, al utilizar técnicas para la coloración del Al (Aluminón o solocroma de azurina), permite cuantificar el tanto por ciento de la superficie ósea actual recubierto por Al.

b) La medida histoquímica del contenido de Al, que se correlaciona en general con otras medidas del metal, pero que en nuestros pacientes no nos permitió relacionarlo con las formas histológicas ni con el tanto por ciento de Al en el frente.

c) El estudio con doble marcaje con tetraciclina, de gran importancia, pues es el que da la situación dinámica del hueso en el momento de la biopsia. La imagen histológica puede corresponder a la situación pasada del hueso y, en cambio, el marcaje con tetraciclina nos estaría permitiendo medir la formación ósea y el tiempo de mineralización actual de la matriz ósea.

La BO con doble marcaje con tetraciclina, aprovechando la fijación de ésta en el límite entre hueso mineralizado y osteoide y su fluorescencia espontánea, son, a nuestro entender, los únicos procedimientos seguros para el diagnóstico de tipo de enfermedad ósea.

Si bien es una maniobra invasiva, carece de riesgos y sólo ha presentado en nuestra experiencia una pequeña disconformidad local transitoria y ocasionalmente algún hematoma sin consecuencias más allá de la primera semana de la realización. Se puede realizar en forma ambulatoria o con una internación mínima (24 horas).

En 84 BO realizadas mostramos (tabla II) la frecuencia de distintas formas histológicas. En relación a la intoxicación aluminica, nuestros resultados mostraron correlaciones significativas negativas entre el tanto por ciento de superficie cubierto de Al y la superficie de formación activa ($r: 0,48$, $p < 0,05$), la velocidad de aposición ($r: 0,506$, $p < 0,05$) y positiva con el espesor osteoide ($r: 0,68$, $p < 0,005$), no encontrándolo con el volumen osteoide ($r: 0,419$, NS) ni con la velocidad de formación ($r: 0,466$, NS).

Resumiendo entonces el diagnóstico de intoxicación aluminica: recorre 3 etapas sucesivas. Una primera etapa de sospecha, en la que lo fundamental es la valoración de la exposición al riesgo. La segunda, de presunción clínica, se hace a través de la sintomatología, de los parámetros humorales y de la imagenología, describiéndose sobre todo un perfil humoral con calcemias más altas y tendencia a la hipercalcemia espontánea o provocada, FA normales y PTH sólo ligera e inadecuadamente elevada, altamente sugestivos.

Los aportes de la imagenología son tardíos y poco específicos.

La tercera etapa, de confirmación diagnóstica, se refiere a las medidas directas del Al en plasma y tejidos. De ellos, la aluminemia tiene un valor relativo, de baja predicción, siendo más sensible para la exposición reciente.

Adquiere valor realizado en forma seriada en el control de pacientes y sistemas de diálisis.

El test de DFO nos ha mostrado también un bajo valor predictivo, sobre todo en función de una baja sensibilidad.

Esta mejora cuando se consideran simultáneamente los valores de PTH. La BO con histomorfometría y estudio di-

Tabla II. Corresponde a las frecuencias de las distintas formas histológicas en pacientes en hemodiálisis

	Síntomas clínicos y radiológicos		
	Osteodistrofia de bajo recambio (n = 23)	Formas mixtas (n = 12)	Osteítis fibrosa (n = 9)
Sin síntomas	5 (0,22)*	5 (0,41)	7 (0,78)
Dolor óseo	18 (0,78)*	7 (0,58)	2 (0,22)
Miopatía	13 (0,56)*	5 (0,41)	0 (0,00)
Fracturas	9 (0,39)	2 (0,17)	1 (0,11)
Desmineralización	9 (0,39)	4 (0,33)	0 (0,00)
Resorción ósea	3 (0,13)*	6 (0,50)	7 (0,78)
Radiología normal	6 (0,26)	2 (0,17)	2 (0,22)

* Diferencia significativa con los pacientes con otras formas histológicas (chi cuadrado, Fisher)

námico con doble marcaje por tetraciclina se ha mostrado como el único examen seguro para el diagnóstico de la enfermedad ósea por Al.

Bibliografía

- Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD: «The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication». *New Eng J Med* 294:184-188, 1976.
- Drüeke TB, Lacour B, Touam M, Juquel JP, Plachat JJ, Cournot-Wilmer G, Galle P: «Effect of aluminum on hematopoiesis». *Kidney Int* 29:545-548, 1986.
- Alvarez V de F, Feest TG, Ward MK, Pierides AM, Ellis AA, Peart KM, Simpson W, Weightman D, Kerr DNS: «Hemodialysis bone disease: Correlation between clinical histological and other findings». *Kidney Int* 14:68-73, 1978.
- Parkinson IS, Ward MK, Feest TG, Fawcett RWP, Kerr DNS: «Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy: An epidemiological study». *Lancet* I:406-409, 1979.
- Cournot WC, Zingraff J, Plachat JJ, Escaiz F, Lefèvre R, Bonniati P, Bourdeau A, Garabédian M, Galle P, Bourdon R, Drüeke T, Balsan S: «Aluminum localization in bone from hemo-dialyzed patients. Relationship to mineral matrix mineralizations». *Kidney Int* 20:375-385, 1981.
- Ilhe B, Buchanan M, Stevens B, Plomley R, A'Apice A, Kincaid Smith P: «Aluminum associated bone disease: Clinicopathological correlation». *Am J Kidney Dis* 2:255-263, 1982.
- Hodsman AB, Sherrard DJ, Alfrey AC, Ott S, Brickman AS, Miller NL, Maloney NA, Coburn JW: «Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy». *J Clin Endocrinol Metab* 54:539-546, 1982.
- Dunstan C, Evans R: «Aluminum and bone disease in Australia». *Kidney Int* 29:565-569, 1986.
- Milliner DS, Shinaberger JH, Shunan P, Coburn JW: «Inadvertent aluminum administration during plasma exchange, due to Al contamination of albumin replacement solutions». *New Eng J Med* 312:165-167, 1985.
- Parfitt AM: «The localization of aluminum in bone: implications for the mechanism of fixation and for the pathogenesis of Al related bone disease». *Int J Artif Organs* 11:79-90, 1988.
- Galceran T, Find J, Bergfeld M, Coburn J, Martin K, Tieltebaun S, Slatopolsky E: «Biological effects of aluminum on normal dogs: Studies on the isolated perfused bone». *Endocrinology* 121:406-413, 1987.
- Sedman AB, Alfrey AC, Miller N, Goodman N: «Tissue and Cellular Basis for Impaired bone formation in aluminum related osteomalacia in the pig». *J Clin Invest* 79:86-92, 1987.
- Malluche H, Faugère MC, Friedler RM, Mattherus C, Fanti P: «Calcitriol, parathyroid hormone and accumulation of aluminum in bone dogs with renal failure». *J Clin Invest* 79:754-761, 1987.
- Cournot Wilmer G, Plachat JJ, Bourdeau A, Lieberher M, Jorgetti V, Mendes V, Halpern S, Hemmerle J, Drüeke T, Balsan S: «Effect of aluminum on bone and cell localization». *Kidney Int* 29:537-540, 1986.
- Jian Min Zhu, Huffer W, Alfrey C: «Effect of aluminum on bone matrix inductive properties». *Kidney Int* 38:1141-1145, 1990.
- Ott SM, Andress D, Nebeker H, Milliner DS, Maloney N, Coburn J, Sherrard DJ: «Changes in bone histology after treatment with deferoxamine». *Kidney Int* 29 (Suppl. 18):S108-113, 1986.
- Boyce BF, Mocan MZ, Byars J, Halls DJ, Leung ACT, Burgoyne M, Junor BJR: «Bone response in patients with aluminum related osteomalacia after deferoxamine therapy and adequate water treatment». *Nefrología* 6:109-113, 1986.
- Malluche M, Faugère MC, Smith AJ Jr, Friedler RM: «Aluminum intoxication of bone in renal failure: Fact or fiction». *Kidney Int* 29 (Suppl. 18):570-573, 1986.
- Quarles LD, Dennis V, Gitelman JH, Harrelson, Dreznen M: «Aluminum deposition at the osteoid bone Interface: an epiphenomenon of the osteomalacie state in Vitamin D, deficient dogs». *J Clin Invest* 75:1441-1447, 1985.
- Williams JW, Vera SR, Peters TC, Luther R, Bhattacharya S, Spears H, Gruham A, Pitock J, Crawford AJ: «Biliary excretion of aluminum in aluminum osteodystrophy with liver disease». *Ann Internal Med* 104:782-785, 1986.
- Alfrey C: «Aluminum metabolism in uremia». En *Aluminum neurotoxicity*. Leopold Liss, editor. Pathofox Publ. Illinois, pp. 43-52, 1980.
- Fernández J, Rodríguez P, Petraglia A, Laborde A, Di Bello N, Ambrosoni P, Mazzuchi N: «Importancia del aluminio en la hemodialis crónica». *Revista Médica de Uruguay* 1:34-40, 1985.
- Kachy WD, Hegg AP, Alfrey AC: «Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum containing antacids». *New Eng J Med* 296:1389-1392, 1977.
- Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Fell GS: «Aluminum hydroxide intake: real risk for aluminum toxicity». *Br Med J* 286:1937-1939, 1983.
- Cannata JB, Suárez C, Cuesta V, Rodríguez R, Allende MT, Herrera J, Pérez Uanderal J: «Gastrointestinal Al absorption: is it modulated by the iron, absorptive mechanism? *Proc Eur Dial Transp Assoc* 21:354, 1984.
- Andress DL, Kopp JB, Maloney NA, Coburn JW, Sherrard DJ: «Early deposition of Aluminum in bone in diabetic patients in hemodialysis». *New Eng J Med* 316:292-296, 1987.
- Goodman WG, Hori MT: «Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization». *Diabetes* 33:825-831, 1984.
- Vukicevic S, Stablejinic A: «Aluminum accumulates on inactive bone surfaces after parathyroidectomy in uremic rats». *Honn and Metab Res* 21:15-17, 1989.
- De Vernejoul MCh, Marchais S, London G, Morieux C, Bielakoff J, Miruvet L: «Increased bone aluminum deposition after subtotal parathyroidectomy in dialyzed patients». *Kidney Int* 27:785-791, 1985.
- Mazzuchi N, Ambrosoni P, Petraglia A, Caorsi, H, Campistrus N, Rodriguez P, Jorgetti V: «Osteodistrofia aluminica. Análisis clínico e histológico». *Nefrología* 11:78-85, 1989.
- Lorenzo V, Torres A, González JM, Posada M, Pestaña M, Rodríguez A, Díaz Flores L: «Prevalencia de las distintas formas histológicas de osteodistrofia renal, con especial referencia a la osteomalacia». *Nefrología* 6:25-33, 1986.
- Ilhe B, Becker GJ, Kincaid Smith P: «Clinical and biochemical features of aluminum related bone disease». *Kidney Int* 29:S18, pp. S80-86, 1986.
- Botella J, Gallego JL, Fernández Fernández J, Sanz Guajardo D, De Miguel A, Ramos J, Franco P, Enríques R, Sanz Moreno C: «The bone scan in patients with aluminum associated bone disease». *Eur Dial and Transpl Assoc Proc* 21:403-409, 1984.
- Sanz Medel A, Cannata JB: «Frontiers of analytical spectroscopy in the diagnosis of aluminum toxicity in renal failure». *Optica pura y aplicada* 21:119-124, 1988.
- Winney R, Cowic JF, Robson JS: «Role of plasma aluminum in the detection and prevention of aluminum toxicity». *Kidney Int* 29:S18, pp. S91-95, 1986.
- McCarthy JT, Milliner DS, Krutz SB, Johnson W, Moyer TP: «Interpretation of serum aluminum values in dialysis patients». *Am J Clin Pathol* 86:629-636, 1986.
- Malluche H, Faugère MC: «Renal bone disease 1990: an unmet challenges for the nephrologist». *Kidney Int* 38:193-211, 1990.
- Milliner DS, Nebeker HG, Ott S, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Coburn JW: «Use of deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum related osteodystrophy». *Am Int Med* 101:775-780, 1984.
- De Vernejoul MC, Marchais S, London G, Bellakoff J, Chappuis P, Monieux C, Llach F: «Deferoxamine test and bone disease in dialysis patients with mild aluminum accumulation». *Am J Kidney Dis* 14:124-130, 1989.
- Fournier A, Drüeke T, Morinière P, Zingraff J, Bourdailier B, Achard M: «The new treatments of hyperparathyroidism secondary to renal insufficiency». *Adv in Nephrol*, vol. 21. Mosby Year Book (ed.), pp. 237-30, 1992.