

Valor de los diferentes métodos diagnósticos en la intoxicación aluminica

A. Petraglia *, P. Ambrosoni *, H. Caorsi *, I. Olaizola *, P. Rodríguez *, V. Jorgetti **, J. B. Díaz López ***, J. B. Cannata *** y N. Mazzuchi *

* Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo (Uruguay).

** Hospital de Clínicas. Universidad de San Pablo (Brasil).

*** Hospital General de Asturias. Oviedo (España).

Introducción

La intoxicación aluminica es una complicación importante de los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis. La incorporación del tratamiento de agua por ósmosis inversa o desionizador en la mayoría de las unidades de hemodiálisis, así como la menor y más racional utilización de captadores de fósforo con aluminio (Al), han disminuido el grado de exposición a dicho metal y la incidencia de las formas más graves de intoxicación, especialmente las neurológicas^{1,2}.

No obstante, la osteopatía aluminica continúa siendo muy importante por su elevada morbilidad^{1,3,4}.

En los últimos años se ha puesto especial interés en el desarrollo de técnicas que permitan un diagnóstico adecuado de osteopatía aluminica.

En 1984, Milliner y cols. describieron una prueba diagnóstica de intoxicación aluminica mediante el uso de desferrioxamina (DFO) (test de DFO)⁵.

El incremento sérico de Al posterior a la infusión de DFO busca evaluar la magnitud de los depósitos tisulares de Al^{6,7}, pero no permite diferenciar formas de osteopatía vinculadas a este metal^{5,8}.

El objetivo de este trabajo es estudiar, en un grupo de pacientes en HD con importante exposición al Al, la magnitud de los depósitos óseos, evaluados por el test de DFO, y su correlación con la histología ósea: forma histológica, porcentaje de Al en el frente de mineralización, contenido de Al óseo, así como el valor de dichos procedimientos diagnósticos.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico con 33 pacientes portadores de IRC en tratamiento hemodialítico. Las características de la población fueron: 11 hom-

bres y 12 mujeres, con un rango de edad entre 33 y 69 años ($\bar{x} \pm DS$; $55,6 \pm 10$). Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes a los que se les había realizado biopsia ósea (BO) y test de DFO por sospecha de osteodistrofia renal con importante exposición al Al, con un intervalo entre ambos de $12,4 \pm 22$ meses (0 a 24). En 15 pacientes, el intervalo entre test y biopsia fue igual o menor a 6 meses. Se excluyeron los pacientes paratiroidectomizados o tratados con DFO. No había diabéticos en la población considerada. Todos los pacientes se hemodializaban 12 horas semanales con dializadores de cuprofán, 11 pacientes recibían vitamina D vía oral [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]; los restantes pacientes recibían carbonato de calcio en dosis de 3 a 15 g/día. El tiempo de exposición de la población a agua no tratada fue de 0 a 65 meses (31 ± 18).

El tiempo de hemodiálisis en el momento de la realización de la BO varió entre 4 y 96 meses (47 ± 23).

Se analizaron los siguientes datos: calcio total (Ca), fósforo (P), fosfatasas alcalinas (FA) en suero, de los 6 meses previos a la realización de la BO y hormona paratiroidea (PTH) correspondientes al año de la BO.

Las determinaciones de Ca, P y FA se realizaron por técnicas colorimétricas. La PTH se midió por radioinmunoanálisis con anticuerpos para fragmento medio o carboxiterminal. Los valores de FA y PTH se expresaron por la relación con el máximo valor normal.

A todos los pacientes, previa información y consentimiento, se les realizó una BO y un test de DFO con un intervalo entre ambos entre 0 y 24 meses.

Quince días antes de la realización del test, todos los pacientes habían suspendido el aporte de $\text{Al}(\text{OH})_3$ oral y se dializaban con agua tratada por ósmosis inversa o desionizador, con un contenido de Al inferior a 5 y 10 $\mu\text{g/l}$, respectivamente.

El test de DFO se realizó con una única dosis de 40 mg/kg diluida en 200 cc de solución glucosada isotónica en infusión intravenosa posdiálisis en 60 minutos. Se realizaron determinaciones de Al sérico antes de la infusión de DFO (Al 1) y 44 horas después, previo a la siguiente diálisis (Al 2). Se calculó el incremento de Al sérico ($\Delta\text{Al} = \text{Al } 2 - \text{Al } 1$).

Las muestras para la determinación de Al sérico se re-

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

cogieron en las condiciones que ya fueron mencionadas en una publicación anterior⁹.

La BO se realizó en cresta ilíaca anterosuperior, en forma perpendicular con trocar de Bordier, modificado por Meunier, de 7 mm de diámetro interno, previo marcaje con tetraciclina a dosis de 20 mg/kg/día, en dos períodos de tres días separados por un intervalo de 15 días. La biopsia se realizó 3 a 5 días después del último período de administración de tetraciclina.

Las muestras de hueso se procesaron sin descalcificar, fueron fijadas en etanol e incluidas en metacrilato. Se realizaron cortes de 5 a 10 μ de espesor con un microtomo Jung modelo K.

Los cortes de 10 μ fueron montados en glicerol sin colorear para ver el marcaje con tetraciclina. Se utilizó técnica histoquímica para coloración de Al (ácido aurintricarboxílico)¹⁰. En todos los pacientes se realizó histomorfo-metría, determinando parámetros estáticos y dinámicos^{11,12}. En 20 pacientes se midió contenido de Al y hierro (Fe) en el taco restante de biopsia.

Para la determinación del contenido de Al y Fe en las biopsias óseas, el tejido óseo fue liberado de su soporte de inclusión (metacrilato) por tratamientos sucesivos de 4 horas con cloroformo (grado analítico, casa Merck) y posterior lavado exhaustivo con el mismo. A continuación, las muestras fueron secadas a 70° C en estufa durante 10 horas, resultando muestras secas comprendidas entre 0,01 y 0,1 g. Dichas muestras se disolvieron en 1 ml de ácido nítrico concentrado (Suprapur, casa Merck) en tubos de poliestireno a 70° C durante 16 horas. El líquido obtenido se llevó a 10 ml con agua ultrapura Napure II de la casa Barnstead. En este líquido se determinaron Al y Fe mediante espectrometría de absorción atómica con la técnica ya mencionada.

Se definieron las formas histológicas de acuerdo a criterios ya establecidos en una publicación anterior¹².

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante test de t de Student, análisis de correlación con regresión lineal y chi cuadrado. Los resultados se expresan como media \pm desvío estándar ($\bar{x} \pm DS$).

Resultados

De los 33 pacientes estudiados, 23 (70 %) presentaron FBR histológico: 16 (48 %) correspondían a osteomalacia (OM) y adinámicas (AD) y 7 (21 %) a formas mixtas. De los restantes pacientes, 6 (18 %) fueron OF y 4 (12 %) incluían 2 biopsias normales y 2 osteoporosis. No se encontraron diferencias en los valores de Ca, P, FA en los distintos grupos histológicos (tabla I).

La PTH fue mayor en el grupo de OF en relación a FBR, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.

El Al sérico basal (Al 1) estuvo comprendido en un rango de 8 a 150 μ g/l (45 \pm 35), siendo menor en las OF en relación a las formas de bajo recambio. Los valores de Al post-DFO (Al 2) variaron entre 26 y 567 μ g/l (152 \pm 115).

Tabla I. Parámetros humorales en los diferentes grupos histológicos

	Osteitis fibrosa (n = 6)	Formas de bajo recambio (n = 23)	Osteoporosis y biopsias normales (n = 4)
Ca (mg/dl)	9,1 \pm 1	9,1 \pm 0,6	8,9 \pm 0,4
P (mg/dl)	6,6 \pm 1,2	6,7 \pm 1,1	4,9 \pm 0,6
FA/N	1,3 \pm 0,2	1,7 \pm 1,7	0,9 \pm 0,1
PTH/N	17 \pm 13	7,1 \pm 10,2	2,3 \pm 1,2

El delta Al fue de 9 a 487 μ g/l (106 \pm 92), no mostrando diferencias significativas entre los tres grupos. Definimos como test positivo un delta Al igual o mayor a 150 μ g/l. El porcentaje de Al en el frente de mineralización fue mayor en las FBR ($p < 0,02$) respecto a las OF. No se encontraron diferencias significativas entre los contenidos óseos de Al y Fe entre las formas de alto y bajo recambio (tabla II).

Buscando una relación entre contenido de Al y Fe y delta de Al, se correlacionó este último con el cociente: contenido Al/contenido Fe, obteniéndose una $r = -0,36$ (NS).

Tal como se muestra en la Tabla III, 7 pacientes (GI) presentaron un test a la DFO mayor a 150. En este grupo se ubican sólo formas histológicas de bajo recambio óseo, no encontrándose ninguna OF (sensibilidad 30 %, especificidad 100 %), a diferencia de los grupos II y III, donde observamos todas las formas histológicas.

No se encontró correlación entre el porcentaje de Al en el frente de mineralización, delta Al y contenido óseo de Al, aún en los 15 pacientes con un intervalo menor a 6 meses entre test y biopsia. No hubo correlación entre contenido óseo de Al y Fe ni entre contenido de Al y los siguientes parámetros histomorfo-métricos: superficie de

Tabla II. Valores de Al sérico pre y post-DFO, delta Al, porcentaje de Al en el frente de mineralización (% Al FM), contenido óseo de Al (C. Al) y contenido óseo de Fe (C. Fe)

	OF (n = 6)	FBR (n = 23)	N-OP (n = 4)
Al1 (μ g/l)	29,3 \pm 9,3 (a)	53,1 \pm 37,4 (b)	13,5 \pm 4,7 (c)
Al2 (μ g/l)	120,8 \pm 38,6 (d)	176,6 \pm 125 (e)	37,8 \pm 13,5 (f)
Al (μ g/l)	91,5 \pm 35,7 (g)	121,8 \pm 102,6 (h)	24,3 \pm 11,5 (i)
% Al FM	28,3 \pm 35,9 (j)	73,9 \pm 32,5 (k)	—
C. Al (μ g/g)	84,3 \pm 31,6 (l)	109,2 \pm 51,5 (m)	—
C. Fe (μ g/g)	229,2 \pm 156,4 (o)	363,9 \pm 344,5 (p)	—

Los contenidos óseos de Al y Fe se expresan como μ g/g de tejido seco. a vs b: $p < 0,01$; b vs c: $p < 0,04$; e vs f: $p < 0,03$; e vs d: $p < 0,003$; j vs k: $p < 0,02$.

Tabla III. Valores de delta Al, % de Al en el frente de mineralización (% Al), contenido óseo de Al (C. Al) y forma histológica (FH)

$\Delta AI > 150$ (n = 7)				$\Delta AI 100-150$ (n = 6)				$\Delta AI < 100$ (n = 20)			
ΔAI	FH	%Al	C. Al	ΔAI	FH	%Al	C. Al	ΔAI	FH	%Al	C. Al
487	MX	40	41,6	134	OF	0	—	70	MX	25	138
212	OM	100	197	138	OF	38	119,2	63	OM	100	54,3
244	OM	75	166	113	MX	100	59,9	62	OM	100	57,5
163	OM	100	62,8	109	AP	50	99,6	40	MX	—	—
182	OM	100	96,2	144	OM	100	—	72	OM	77	—
194	AP	100	228,6	101	MX	0	78,4	84	OF	75	75,9
188	AP	100	102,2					72	OF	0	57,7
								78	MX	69	61,6
								66	MX	39	132,5
								55	OM	100	—
								93	AP	40	—
								9	AP	—	—
								65	OF	0	—
								28	AP	—	—
								56	OF	—	—
								31	AP	—	—
								15	OP	—	—
								41	N	—	—
								20	N	—	—
								21	N	—	—

El contenido de Al óseo se expresa en $\mu\text{g/g}$ de tejido seco.

resorción, número de osteoblastos, número de osteoclastos y retardo en el tiempo de mineralización.

Con valores de PTH inferiores a 4 veces el valor superior normal, 15 de 30 pacientes pertenecían al grupo histológico de bajo recambio óseo. Al correlacionar dicho nivel de PTH con un delta Al igual o mayor a $150 \mu\text{g/l}$, la sensibilidad para el diagnóstico de formas histológicas de bajo recambio fue del 23 % y la especificidad del 100 %. Tomando un delta Al igual o mayor a $50 \mu\text{g/l}$ y manteniendo igual nivel de PTH, la sensibilidad aumentó a 50 %, manteniéndose la misma especificidad (fig. 1).

Discusión

De nuestros resultados se destaca que, en una población en HD que se orienta a la búsqueda de Intoxicación aluminica, el 70 % presentó formas histológicas de bajo recambio óseo, lo que está de acuerdo con la prolongada exposición al Al. Si bien el Al sérico basal es indicador de exposición aluminica, diversos autores coinciden que el mismo no guarda una buena correlación con la magnitud de los depósitos tisulares^{3, 9, 13, 14}.

Sin embargo, algunos autores están de acuerdo en que valores de Al sérico entre 50 y $100 \mu\text{g/l}$ sugieren fuertemente la presencia de depósitos tisulares de Al^{14, 15}. En

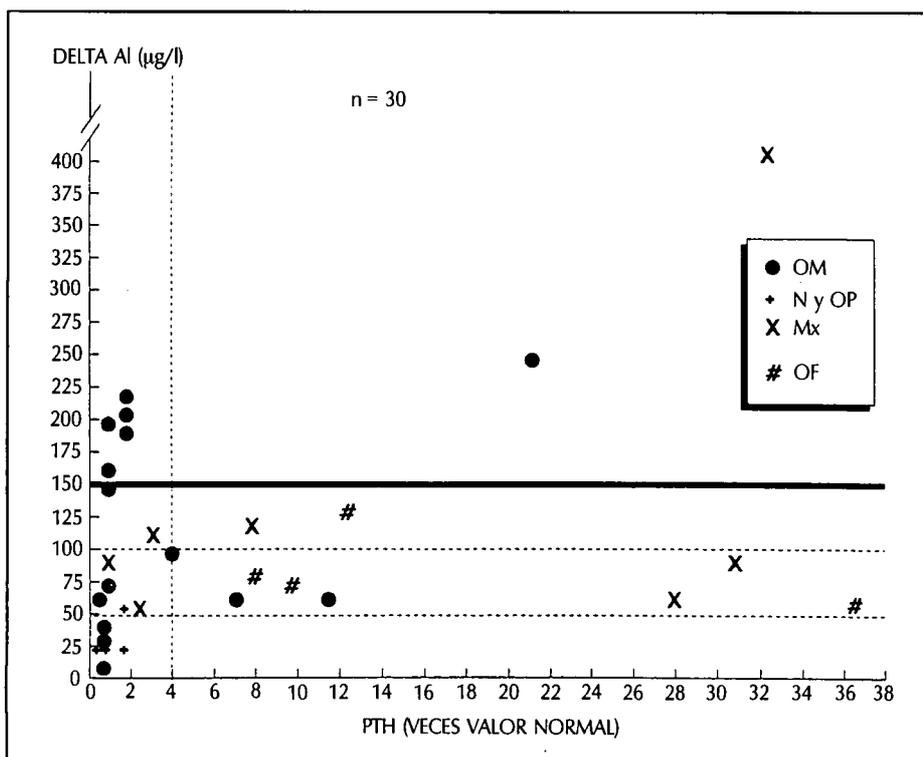


Fig. 1.—Estudio de sensibilidad y especificidad del delta DFO y PTHm combinados.

nuestro estudio encontramos una diferencia significativa en el Al sérico basal entre el grupo de OF y FBR.

En 1984, Milliner y cols. describieron el test de la DFO como método diagnóstico no invasivo de intoxicación aluminica⁵. Desde entonces, otros autores han discutido su validez^{8, 16}.

Nebeker, en 1986 analiza la sensibilidad y especificidad del mismo para el diagnóstico de osteopatía aluminica. Cuando el delta Al es superior a 500 µg/l, el test permitiría asegurar el diagnóstico de osteopatía aluminica, en tanto que si es inferior a 200 µg/l lo descartaría. Cuando el delta Al se encuentra entre 200 y 500 µg/l, el diagnóstico debe ser confirmado por BO⁶. Por lo tanto, la sensibilidad y especificidad del test para el diagnóstico de osteopatía aluminica dependería del delta elegido^{5, 6}.

En nuestro estudio, con un delta Al mayor a 150 µg/l, no encontramos ninguna forma histológica de bajo recambio, siendo la sensibilidad del test para el diagnóstico de dichas formas (OM, AP, MX) del 30 %, en tanto que la especificidad fue del 100 %. Si establecemos un delta Al mayor o igual a 100 µg/l, la sensibilidad aumenta al 45 %, pero la especificidad es sólo del 73 %.

Esto reafirma la escasa sensibilidad del test de DFO para el diagnóstico de enfermedad ósea inducida por Al^{14, 15}.

En el grupo de pacientes con test y biopsia simultáneos, la sensibilidad del test para el diagnóstico de formas histológicas de bajo recambio fue similar a la hallada en la totalidad de la población (sensibilidad = 33 %, especificidad = 100 %). Por tanto, la escasa sensibilidad del test no es atribuible al intervalo prolongado entre ambos procedimientos (\bar{x} = 12 meses), sino a la poca capacidad discriminativa de dicho método.

De acuerdo a nuestros resultados, un delta Al mayor de 150 µg/l permitiría, en un tercio de los casos, establecer el diagnóstico de osteopatía aluminica, aunque la predicción de tipo de forma histológica sólo es posible con la BO¹⁸.

Es conocido que el delta Al no depende solamente de los depósitos de Al, sino de otros factores, por ejemplo el hierro, ya que ambos metales comparten el mismo transportador plasmático, la transferrina^{17, 20}. Este hecho modifica la respuesta al test, haciendo más difícil su interpretación y disminuyendo la sensibilidad diagnóstica del mismo.

La escasa correlación entre el delta Al y la forma histológica ósea en nuestros pacientes, la mitad de los cuales tenían un intervalo entre los dos procedimientos menor a 6 meses, está de acuerdo con los resultados de De Vernejoul y cols.⁸, que en un grupo de pacientes estudiados con un intervalo similar tampoco encuentran correlación entre dichos parámetros, reafirmando el valor de la biopsia ósea en el diagnóstico de la intoxicación aluminica.

Existen resultados diferentes respecto a la correlación entre delta Al, Al en el frente de mineralización y contenido óseo de Al. Maloney encuentra una buena correlación ($r = 0,9$) entre porcentaje de Al en el frente de mineralización y el contenido total de Al óseo¹⁰.

La ausencia de correlación entre delta Al, porcentaje de Al en el frente de mineralización y contenido óseo de Al en nuestra población sugiere que el delta Al no es un buen indicador del contenido óseo de Al, observación ya referida por otros autores¹⁴⁻¹⁶.

Por otra parte, los pacientes con formas histológicas de bajo recambio tuvieron una concentración de PTH sérica menor que en las osteítis fibrosas. Este hecho no llama la atención, ya que en situación de sobrecarga de Al aguda o crónica la liberación de PTH está disminuida¹⁹.

La combinación de ambos procedimientos, determinación de PTH y test de DFO, no mejoró la identificación de las formas histológicas de bajo recambio óseo (sensibilidad = 23 %, especificidad = 100 %). Hallazgos similares fueron referidos por Milliner y cols.⁵

En suma, el test de DFO es un procedimiento diagnóstico que, junto con otros parámetros humorales, en especial la PTH, orientan hacia el diagnóstico de tipo de osteodistrofia. Sin embargo, la baja sensibilidad para el diagnóstico de formas histológicas de bajo recambio vinculadas al Al, así como la existencia de falsos negativos al test, plantean la necesidad de contar con histomorfometría ósea y medida de parámetros dinámicos, con fines a un correcto diagnóstico. Esto es de gran importancia para decidir racionalmente la conducta terapéutica a seguir en las diferentes formas de osteodistrofia renal.

Bibliografía

1. Druke T: «Dialysis osteomalacia and aluminium intoxication». *Nephron* 26:207-210, 1980.
2. Davison AM, Walker GS, Oli H, Lewins AM: «Water supply aluminium concentration, dialysis, dementia and effect of reverse osmosis water treatment». *Lancet* 2:785-787, 1982.
3. Ihle NV, Becker GK, Kincaid-Smith PS: «Clinical and biochemical features of aluminium related bone disease». *Kidney Int* 29 (Suppl. 18):580-586, 1986.
4. Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD, Keveney J, Pederson JA, Medlock TR: «The natural course of dialysis osteomalacia». *Kidney Int* 29 (Suppl. 18):574-579, 1986.
5. Milliner DS, Nebeker HS, Ott SM, Andress DL, Sherrard DJ, Alfrey AC, Slatopolsky EA: «Use of the desferroxamine infusion test in the diagnosis of aluminium related osteodystrophy». *Ann Intern Med* 101:775-780, 1984.
6. Nebeker HG, Andress DL, Milliner DS, Ott SM, Alfrey AC, Slatopolsky EA, Sherrard DJ, Coburn JW: «Indirect methods for the diagnosis of aluminium bone disease: plasma aluminium, the desferroxamine infusion test and serum PTH». *Kidney Int* 29 (Suppl. 18):96-99, 1986.
7. Hodsmann AB, Hood SA, Brown P, Cordy PE: «Do serum aluminium levels reflect underlying skeletal aluminium accumulation and bone histology before and after chelation by desferroxamine?» *J Lab Clin Med* 106:674-681, 1985.
8. De Vernejoul MC, Marchais S, London G, Bielakoff J, Chappins P, Morieux C, Llach F: «Desferroxamine test and bone disease in dialysis patients with mild aluminium accumulation». *Am J Kidney Dis* 14:124-130, 1989.
9. Fernández HJ, Rodríguez P, Petraglia A, Laborde A, Dibello N, Ambrosioni P, Mazzuchi N: «Importancia del aluminio en la hemodialis crónica». *Rev Med Uruguay* 1:34-40, 1985.
10. Maloney MA, Ott SM, Alfrey AC, Miller NL, Coburn JW, Sherrard DJ: «Histological quantitation of aluminium in iliac bone from patients with renal failure». *J Lab Clin Med* 99:206-216, 1982.

11. Parfitt AM: «Bone histomorphometry: standardization of nomenclature symbols and units. Summary of proposed system». *Bone and Mineral* 4:1-5, 1988.
12. Mazzuchi N, Ambrosioni P, Petraglia A, Caorsi H, Campistrus N, Rodríguez P, Jorgetti VG: «Osteodistrofia aluminica. Análisis clínico e histológico». *Nefrología* 9:78-85, 1989.
13. De Broe ME, Van der Vyver FL, Bekaert AB, De Haese P, Paulis CJ, Visser WJ, Van Grieken R, De Wolff FA, Verbueken AH: Correlation of serum aluminium values with tissues aluminium concentration. Trace elements in renal insufficiency 37-46, 1983.
14. Coburn J, Norris R: «Diagnosis of aluminium. Related bone disease and treatment of aluminium toxicity with desferroxamine». *Seminars in Nephrology* 6 (Suppl. 1):12-21, 1986.
15. Charhon S, Elyafi S, Gaillard M, Beruand M, Janin G, Accominotti M, Traeger J, Meunier PJ: «Desferroxamine for the diagnosis and treatment of aluminium associated osteodystrophy». *Contr Nephrol* 64:160-169, 1988.
16. Malluche HH, Smith AJ, Abreo K, Faugere MC: «The use of desferroxamine in the management of aluminium accumulation in bone in patients with renal failure». *N Engl J Med* 311:140-144, 1984.
17. Cannata JB, Suárez C, Cuesta V, Rodríguez Roza R, Allende MT, Herrera J: «Gastrointestinal aluminium absorption: is it modulated by the iron-absorptive mechanism?» *Proc Eur Dial Transplant Ass* 21:354-359, 1984.
18. Sherrard DJ: «Aluminium and renal osteodystrophy». *Seminars in Nephrol* 6 (Suppl. 1):354-359, 1984.
19. Virgós MJ, Díaz López B, Allende MT, Gómez Alonso C, Cannata JB: «Efecto inhibitorio del aluminio sobre la función paratiroidea. Estudio experimental en ratas con función renal normal y con insuficiencia renal crónica». *Nefrología* 9:54-59, 1989.
20. Cannata JB, Fernández Soto I, Fernández Menéndez MJ, Fernández Martín JL, McGregor SJ, Brock JH, Halls D: «Role of iron metabolism and cellular uptake of aluminium». *Kidney Int* 39:799-803, 1991.