Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Neurotoxicidad del aluminio. Evidencia de niveles en tejido cerebral

TRABAJO DE APTITUD PROFESIONAL

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Oscar Pédro SANTISTEBAN ROJAS

Victor Raul GOMEZ RICALDE

ASESOR

Dr. Jesus LIZANO GUTIERREZ

Lima, Perú

1994



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Santisteban, O. & Gomez, V. (1994). *Neurotoxicidad del aluminio. Evidencia de niveles en tejido cerebral*. [Trabajo de aptitud profesional de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

A mis queridos padres
Juan y Antonina como
reconocimiento por haber
dedicado sus esfuerzos ,
sacrificios y consejos
para darme una profesión.

Con gratitud a mis queridos hermanos por sus orientaciones, estimulo y confianza durante mi formación profesional.

VICTOR

A la memoria de mi mamá MARTHA D. ROJAS N.. cuyo recuerdo permanece siempre conmigo, y cuida los pasos de mi familia y los míos.

A mi papá Román SANTISTEBAN M.
por quien estoy en este nivel educativo, por su ejemplo y creencias en los estudios, que consechará el fruto logrado.

Con cariño a mis hermanos:
Pascual R., Luis M., Pablo J.,
Rubén D., G. Gladys y Raúl,
por sus conocimientos, consejos y paciencia.

A Silvia Rosana P. B., por su paciencia, compresión y amor, y a Román Adolph, Martha Silvia Cecilia, Calixta Camila por su existencia.

OSCAR

Al Dr. JESUS LIZANO GUTIERREZ

Nuestro asesor y miembro del Jurado Calificador, por su orientación y dedicación en la elaboración y culminación del presente trabajo. Además del reconocimiento a su efectiva labor profesional, tanto dentro como fuera de nuestra Casa de Estudios.

Al Dr. AMERICO CASTRO LUNA

Excelente profesor y buen amigo por su aliciente y consejos durante la preparación de la Tesis.

Nuestro agradecimiento especial al Presidente del Jurado Calificador Dr. Américo Castro Luna y miembros del Jurado Calificador.

- Dr. Jesús Lizano Gutierrez.
- Dr. José Ito Vernal.
- Dr. Luis Rojas Rios.

Por las sugerencias dadas para la culminación de la presente monografía.

SUMARIO

	RESUMEN	3
I.	INTRODUCCION	4
II.	GENERALIDADES	
	2.1 Química, biodisponibilidad, usos y fuentes	10
	2.2 Efectos bioquímicos y neurotoxicológicos	56
	2.3 Aluminio en la enfermedad humana	66

PARTE EXPERIMENTAL

III.	MATERIALES Y METODOS	74
IV.	RESULTADOS	90
V.	DISCUSION	106
VI.	CONCLUSIONES	110
VII.	RECOMENDACIONES	111
	BIBLIOGRAFIA	113

HIPOTESIS:

Siendo el aluminio un elementos neurotóxico cuyas vías de ingreso al interior del organismo pueden ser digestiva y pulmonar, además de la vía intravenosa, y por el desconocimiento de sus efectos sobre el hombre, más aún siendo su contaminación asintomática, los pobladores de nuestros centros urbanos se encuentran innecesariamente expuestos a sus efectos. Con el presente trabajo queremos **demostrar la presencia de este neurotóxico al interior de la masa encefálica, lugar donde el daño que produce es irreversible por causar muerte de las neuronas.**

OBJETIVOS:

Demostrar que la concentración de aluminio en muestras tomadas al azar se encuentra elevada comparada con valores de paises industrializados dada las características de nuestro entorno.

Comprobar que el acúmulo del aluminio está en relación directa al aumento de la edad cronológica debido a la mayor exposición.

Existe una mayor susceptibilidad en individuos del sexo femenino en relación al sexo masculino.

RESUMEN

El presente trabajo nos permite conocer el nivel de acumulación de aluinio en cerebro, en sujetos no expuestos ocupacionalmente, ni bajo tratamiento con compuestos que contienen altas concentraciones de aluminio (antiácidos). Se trata además de llamar la atención sobre la neurotoxicidad del elemento aluminio, recientemente puesta de manifiesto a nivel mundial.

Se evaluaron 30 muestras, obtenidas durante los meses de Enero-Marzo de 1993, por el método de Expectrofotometría de Absorción Atómica, encontrándose un valor promedio de 1,9824 µg/g de tejido seco (materia gris); siendo estos valores relativamente altos para sujetos de control o aparentemente sanos, en comparación con las referencias consultadas. Ninguno se encontraba bajo observación médica o similar.

Adjuntamos al presente trabajo: Tablas, Cuadros y Figuras de los valores determinados en estudios de alimentos, medicamentos, medio ambiente, etc., a nivel bioquímico -rutas de ingreso- medio interno, etc. publicados a nivel mundial, y tomados como base para nuestra monografía.

I. INTRODUCCION

La evaluación del rol del Aluminio en las enfermedades humanas debe ser considerado en términos de los recursos del metal, la ruta de ingreso, transporte y deposición en los sitios intracelulares en los órganos blanco. Más aún, las propiedades de los agentes secundarios, como agentes quelantes de bajo peso molecular, y moléculas de transporte biológico para Aluminio deben examinarse, particularmente, si la atención esta puesta en reducir la exposición a éste elemento común.

El amplio uso y consumo de productos conteniendo sustancias en base a aluminio ha motivado el presente, con la esperanza de reducir un riesgo innecesario por ignorancia de su toxicidad, en la población peruana.

Reportes procedentes del exterior nos han hecho reconocer que el aluminio, hasta hace algunos años considerado atóxico, manifiesta una particular forma de intoxicación, cuando por razones metabólicas y anormal excreción es absorbido y retenido principalmente a nivel cerebral, hepático, renal y óseo.

El estudio consiste no sólo en determinar la presencia del metal, sino en medir la cantidad en que

está acumulado en cerebro humano, acumulación silenciosa y asintomática, donde el daño es irreversible, escogiendo la parte donde este es más acentuado, materia gris.

El presente trabajo está constituido por una parte teórica y su respectiva parte experimental. En el marco teórico abarcamos información acerca del metal en sí, desde un punto de vista netamente químico, posteriormente evaluamos la incidencia en productos de consumo masivo -alimentos, medicamentos, productos químicos industriales- asimismo, efectos bioquímicos y neurotoxicológicos producidos en seres humanos. En la parte experimental reportamos un método sencillo, económico y rápido comparados con otros que pudieran usarse, la espectrofotometría de Absorción Atómica y la extracción selectiva del metal por complexometría.

El trabajo se realizó en los laboratorios de la Facultad de Farmacia y Bioquimica (Toxicología, Bromatología y Físico-químico) en el procesamiento preeliminar de la muestra y la cuantificación de las muestras fueron efectuadas en laboratorios de Química y Metalurgia del Tecnológico Superior, TECSUP y ambientes del área de Minerales de los laboratorios S.G.S., contando con la asesoría de la Cátedra de Toxicología y Química Legal de la Facultad de Farmacia y Bioquímica en la persona del Dr. Jesús Lizano Gutierrez.

II. GENERALIDADES

El Aluminio es un incuestionable NEUROTOXICO; desarrolla encefalopatía en algunos pacientes sometidos a diálisis renal a largo plazo, con dializantes ricos en Aluminio.

El rol etiológico en la enfermedad de Alzheimer's es mucho más especulativo; aunque la manifestación patológica detallada difiere de la encefalopatía de diálisis, el Al se ha identificado en el interior de neuronas enfermas, y co-localizado con Si como alumino-silicatos amorfos, se los halla como una "figura con-sistente" en el núcleo de las placas seniles.

Para manifestar sus efectos tóxicos el Aluminio debe atravesar varias barreras hasta alcanzar los sitios de acción. La primera barrera para la absorción del Aluminio es la formada por el epitelio celular. En el tracto gastrointestinal el Aluminio debe cruzar la membrana celular desde la luz intestinal, atravesar el citoplasma y dejar el sitio plasmático de la célula para su entrada en el sistema circulatorio.

No se ha descrito un mecanismo de absorción específico o de regulación del ingreso de Aluminio.

La química del Aluminio predice que los ligandos

que transportan Oxígeno podrían tener una alta afinidad para el Aluminio y pueden secuestrar al metal. Por un mecanismo completamente desconocido, pequeñas cantidades de Aluminio pueden recién penetrar la barrera epitelial.

Siendo el Aluminio el 3º metal en abundancia en la corteza terrestre está presente en la mayoría de los organismos vivos en pequeñas cantidades. A diferencia de otros iones metálicos, tales como: Fe, Cu, Mn, Mo, Co, Mg, Zn, Ca, los cuales son componentes de los sistemas enzimáticos o componentes de unidades estructurales (Calcio en hueso). El Aluminio no tiene función biológica conocida, su única propiedad química "biológica" es la formación de OXO e HIDROXO-polímeros a pH neutro.

En ríos, lagos y pantanos que no estuvieron sujetos a los polulantes dados por el hombre, las concentraciones de Aluminio disuelto son bajas. Consecuentemente, la biodisponibilidad del Aluminio, a partir del agua potable es baja; aunque la biodisponibilidad del Aluminio al hombre parece estar sustancialmente incrementada por los cambios al ambiente hecha por el hombre (lluvia ácida) y por la incorporación de los compuestos de Aluminio a alimentos procesados, productos farmaceúticos y cosméticos.

La figura 1. muestra el camino más común para el transporte del Aluminio desde el suelo a través de la cadena alimenticia a los órganos blancos. Existen rutas alternativas para el ingreso de Aluminio al organismo, como parte de las preparaciones farmaceúticas, tales como antiácidos, agentes colorantes, preservantes y envases de comida procesada. Mucho menos conocida son las rutas de entrada que incluyen la aplicación de desinfectantes y cosméticos conteniendo Aluminio a través de la absorción del tejido.

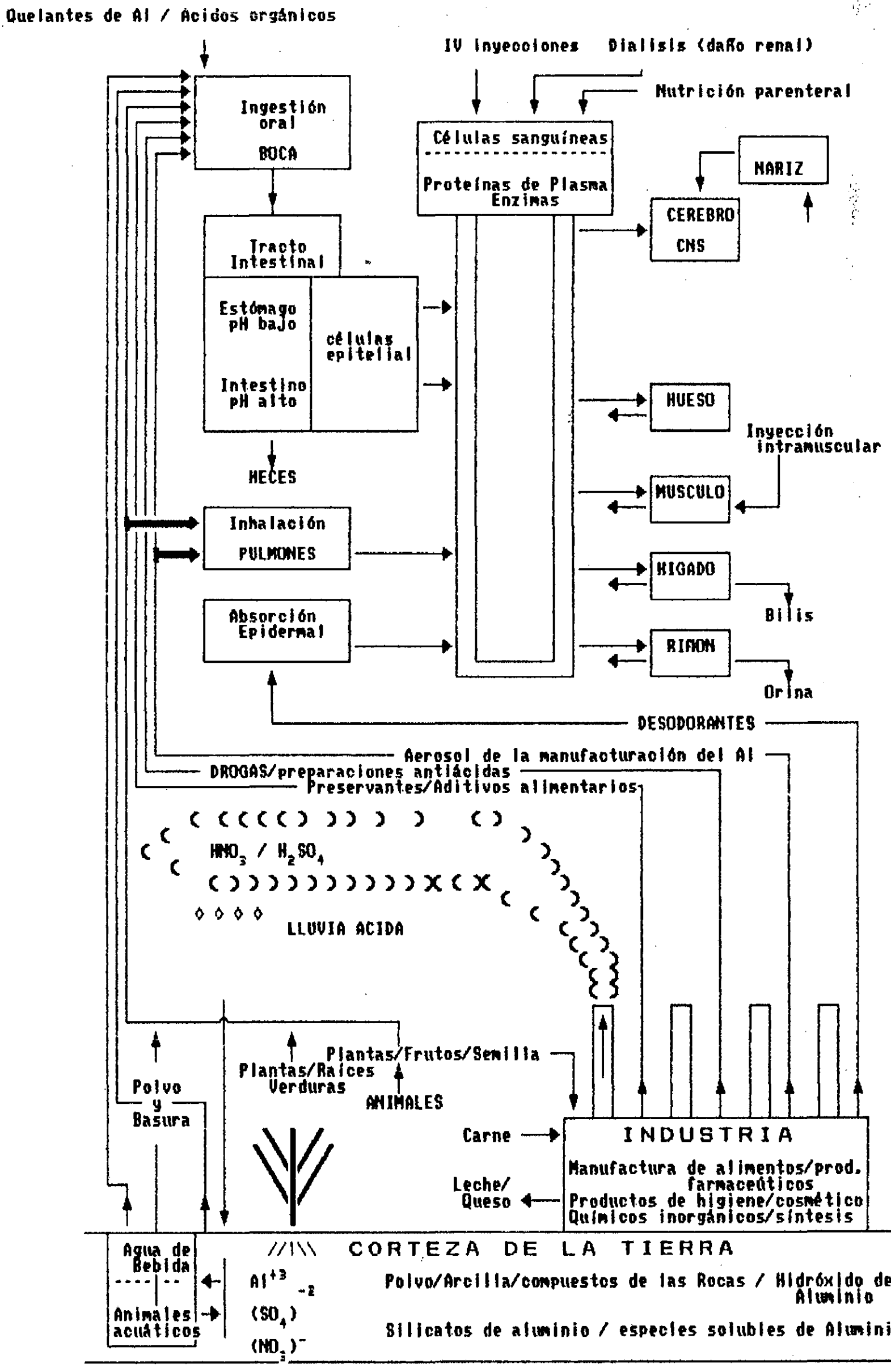


Fig. 1. Fuentes y destino de los iones aluminio

2.1 QUIMICA, BIODISPONIBILIDAD, USOS Y FUENTES

2.1.1 PROPIEDADES QUIMICAS DEL ALUMINIO

ESTADO NATURAL

Como óxido forma el Corindón, el Zafiro, el Rubí (Al_2O_3), el esmeril y otras piedras preciosas.

Como hidróxido es constituyente del Diásporo, la Bauxita ($Al_2F_2O_3H$), la Hidrargilita, $Al(OH)_3$.

Como flururo forma la Criolita ($AlF_3.3NaF$).

Unido al ácido silícico, constituye gran número de silicatos dobles, de los cuales el más importante es el Feldespato ortosa ($K_2Al_2SiO_6$), por cuya eflorescencia se produce el Kaolín ($Si_2O_7Al_2 + 2H_2O$).

Combinado con el ácido sulfúrico se halla en la aluminita.

Lo compuestos de Aluminio constituyen aproximadamente el 8% de la corteza terrestre.

Por lo general las plantas no absorben el Aluminio[78].

HISTORIA

El aluminio proviene de un mineral llamado bauxita, llamado así por **Provence Les Baux**, después que Pedro Berthier lo descubriera en 1821. Se forma cuando los silicatos y álcalis son filtrados de rocas en climas tropicales. El Aluminio metálico fue redescubierto por Wöhler en 1827.

En 1857, la producción de este metal fue trasladada a Nanterre. El desarrollo del proceso contínuo de Rauen, seguido del cierre de los trabajos de Javel, seguida de la modificación del proceso de extracción, introduciendo el mineral Criolita, el cual se había hecho recientemente disponible para la fabricación de soda. En 1860, Mirlo de Henri, dueño de una de las mayores compañias químicas del sur de Francia (Productos Químicos D'alais y de Camargue), compró a Deville la licencia para fabricar aluminio.

Por más de un cuarto de siglo, su compañia fue la única en trabajar aluminio en el continente. Por 1889, la producción de aluminio había alcanzado 3 toneladas por año.

En Inglaterra, el aluminio no se había manufacturado hasta 1882, cuando James Webster reduce el costo del Proceso de Deville y fundó

la Compañia Webster Corona de Metal, en Birmingham. El siguiente adelanto del proceso vino cuatro años después cuando H.Y. Castner, un norteamericano, brillante y joven, llegó a Inglaterra buscando un defensor y patrocinador para su proceso nuevo, y más barato para hacer sodio, el que es utilizado en la reducción de aluminio metálico, la compañía Webster se muestra entusiasta con su invento, y organizó una fábrica en Oldbury, con una capacidad de cerca de 50 toneladas de aluminio por año.

La gente había establecido ya, que se podía utilizar la electrólisis para extraer aluminio, pero tales métodos eran comercialmente inútiles hasta poder hacerse disponible la obtención de un sodio barato para reemplazar a los costosos acumuladores. Este vino con el desarrollo del dinamo por Werner Siemens y Zenobe Gramme en 1870. En 1886, dos jóvenes de 22 años de edad, Paul Heroult en Francia y Charles Hall en Norteamérica, independientemente patentaron el proceso electrolítico para extraer aluminio de la alúmina, disuelto en la sal fundida llamada criolita(63).

En 1893, la producción total de aluminio en el mundo estaba por encima de 1000 toneladas por año. Esta cantidad es irrisoria si se

compara con las 40000 toneladas de aluminio ahora desechados sólo en Inglaterra, por ejemplo, cada año como latas de bebida. Este mineral está siendo rápidamente utilizado por ser barato(68).

OBTENCION

Por electrólisis, eligiendo la criolita (fluoruro doble de aluminio y sodio, $AlF_3.3NaF$). La electrólisis se realiza en el sentido de las siguientes ecuaciones:

$$2\ AlF_3 \text{ --------> } 2\ Al + 3\ F_2.$$

$$4\ Al_2O_3 \text{ --------> } 4\ Al + 3\ O_2$$

Generalmente, al aluminio se prepara a partir de bauxita, la cual suele estar contaminada con silice (SiO_2), óxidos de hierro y óxido de titanio(IV). Primero se calienta la mena (silice) en disolución con hidróxido de sodio para convertir al silice en silicatos solubles:

$$SiO_2 + 2\ OH^-_{(ac)} \text{ ----> } SiO_3^{-2} + H_2O_{(l)}$$

Al mismo tiempo, el óxido de aluminio se convierte en ión aluminato (AlO_2):

$$Al_2O_{3\ (s)} + 2\ OH^-_{(ac)} \text{ ----> } 2\ AlO_2^- + H_2O_{(l)}$$

Este tratamiento no afecta a los óxidos de hierro y titanio, y se filtran. A continuación, la disolución se trata con ácido para precipitar el hidróxido de aluminio insoluble:

$$AlO_2^-{}_{(ac)} + H_3O^+ \longrightarrow Al(OH)_{3\,(s)}$$

Después de la filtración, el hidróxido de aluminio se calienta para obtener el óxido:

$$2\,Al(OH)_{3\,(s)} \longrightarrow Al_2O_{3\,(s)} + 3\,H_2O_{(g)}$$

El óxido de aluminio es anhidro, llamado **corindón**, se reduce por el proceso de Hall. La figura siguiente nos muestra la celda electrolítica de Hall, que contiene una serie de ánodos de carbón. También el cátodo es de carbón y constituye el recubrimiento interno de la celda.

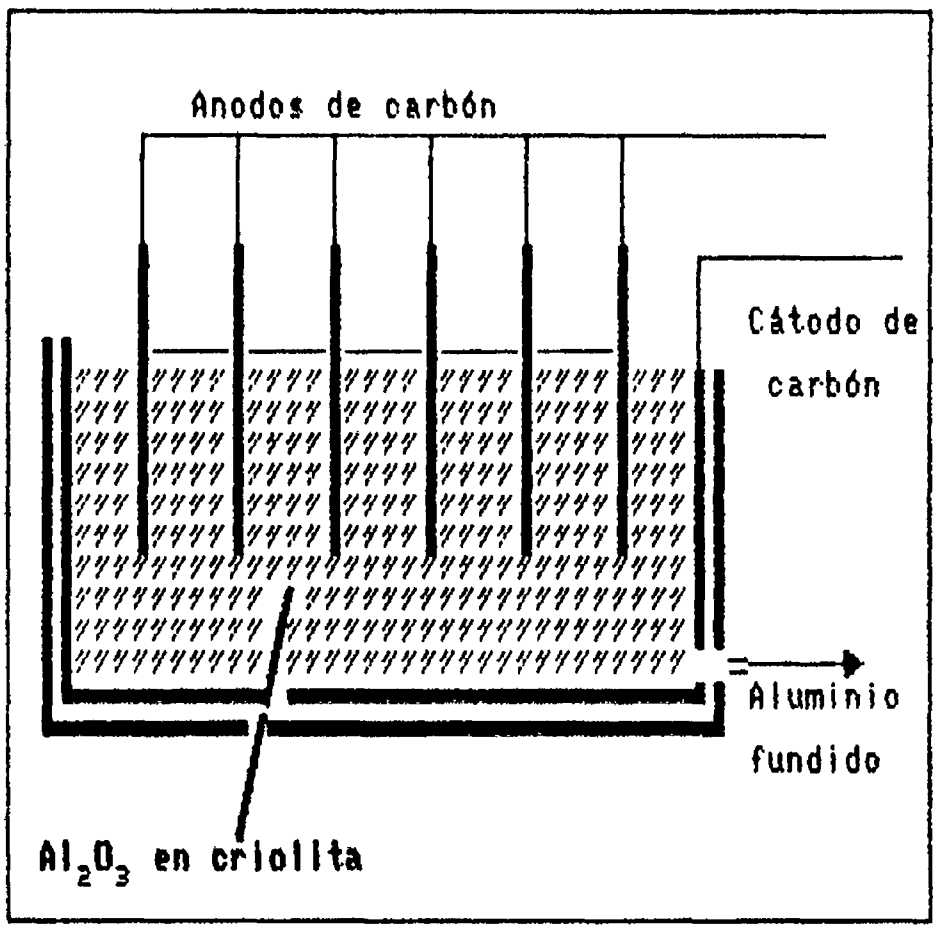


Figura N° 2 Producción electrolítica de Aluminio basada en el proceso de Hall.

La clave del proceso de Hall estriba en el uso de la criolita, Na_3AlF_6 (p.f. 1000 °C), como disolvente del óxido de aluminio (p.f. 2045 °C). La mezcla se electroliza para producir aluminio y oxígeno gaseoso:

Anodo (oxidación) : $3\ [\ 2\ O^{-2} \longrightarrow O_{2\ (g)} + 4e^-]$

Cátodo (reducción): $4\ [Al^{+3} + 3e^- \longrightarrow Al_{(l)}]$

GLOBAL: $2\ Al_2O_3 \longrightarrow 4\ Al_{(l)} + 3\ O_{2\ (g)}$

El oxígeno gaseoso reacciona con los ánodos de carbón (a temperaturas elevadas) para formar monóxido de carbono, que escapa como gas. El aluminio metálico liquido (p.f. 660.2 °C) cae hacia el fondo del recipiente, el cual se puede drenar de cuando en cuando durante el proceso[68].

DESCRIPCION

El alumunio es uno de los metales conocidos como más versátiles.

Metal parecido a la plata, blanco, con tono azulado, dureza semejante a la plata, muy susceptible de buen pulimento.

Al aire seco conserva todo su brillo, al aire húmedo se oxida paulatina y superficialmente.

A 22°C el aluminio fundido tiene peso

específico de 2.64; el forjado, de 2.68; el estirado en alambre, 2.70. Posee una alta resistencia a la tensión (puede estirarse).

Este metal no es magnético, y conduce la corriente eléctrica 4 veces mejor que el hierro de igual sección transversal. Su conductividad es más o menos del 65% respecto a la del cobre. Sin embargo, en virtud de que el aluminio es más barato y más ligero que el cobre, se usa ampliamente en las líneas de transmisión de alto voltaje(72).

Puro no se oxida a temperatura ambiente, el impuro un poco.

Reacciona con ácidos inorgánicos de modo diferente, supeditado a su concentración y naturaleza. De igual modo actúan los álcalis(72).

APLICACIONES

Su principal aplicación está en la construcción de aeronaves. El metal puro es demasiado suave y débil para soportar deformaciones fuertes. Sus propiedades mecánicas se mejoran de manera considerable aleándolo con pequeñas cantidades de metales como el cobre y el manganeso, o bien con silicio(68).

La aplicación de aluminio en la construcción

de objetos de uso doméstico no se ha generalizado, a causa de que dicho metal no resiste a la acción de los ácidos.

Tiene especial aplicación en la fabricación de colores y barnices persistentes[72].

De lo dicho se deduce que las vasijas de Aluminio nunca deben fregarse con sosa (lejia) y hasta el jabón debe evitarse en lo posible, el mejor producto para limpiarlos es la tierra de infusorios.

El ennegrecimiento de las vasijas de Aluminio es debido por lo general, a la acción de los álcalis sobre aluminios que contienen gran cantidad de hierro.

El llamado papel de aluminio es un papel cubierto de una capa de dicho metal (no es aluminio en hojas). Por su bajo costo, se emplea mucho para envolver alimentos, con preferencia al papel de estaño, actualmente por su mínima toxicidad es el envolvente ideal para la mayoria de alimentos procesados[72].

2.1.2 BIODISPONIBILIDAD DEL ALUMINIO

El Aluminio del suelo, en forma inorgánica (silicatos e hidróxidos de aluminio) es relativamente insoluble y no es aplicable a organismos vivos. Aunque las sociedades de industria moderna generan grandes cantidades de contaminantes del aire y del agua que contienen sulfuros, ácidos, (sulfúrico, nitroso, nitrico), los cuales pueden despolimerizar hidróxidos y silicatos de aluminio y otros conteniendo aluminio (minerales). Un estudio del agua que corre libre en la superficie respecto a su contenido de Aluminio soluble indica una relación lineal con el consumo de tres iones H+ por ión Al(III) disuelto. Esto es consistente con la disolución de los polímeros tipo gibbsita e ilustran una ruta de la introducción de Al en lagos y agua potable.

Niveles elevados de Aluminio en corrientes y lagos han sido los causante de efectos tóxicos en peces. Aunque los lagos, asi como los pantanos (ver **Fig. 1**) brindan una vía para la ingestión de Aluminio, al igual que los peces y el aceite de pescado.

Otra vía de entrada para Aluminio es la cadena alimenticia, y es a través del Al soluble en raices de plantas y esqueletos vege-

tales. Las hojas pueden acumular más o menos 30 mg/kg de Al expresado peso seco. Una tasa de té debe contener 0.5 mg. Al. El nivel de Aluminio en comidas no procesadas es generalmente bajo, la comida procesada, preservada y empacada eleva significativamente el contenido de Al. El uso de geles antiácidos, aspirinas buffera-das y otros productos farmaceúticos que contienen Aluminio incrementan por un factor de 10 a 100 veces la cantidad promedio de Aluminio consumida por la dieta.

Los compuestos aéreos de Aluminio varían grandemente en el ambiente y son usualmente elevados en el vecindario de establecimientos industriales. Las erupciones volcánicas aumentan el contenido de polvo de Aluminio sobre vastas zonas aéreas de nuestro globo. Generalmente los polvos y aerosoles contienen polímeros inorgánicos de Aluminio, los cuales son mas bien insolubles y bioquímicamente inertes. La deposición de estas partículas en los conductos nasales o pulmones resultará en el transporte de aluminio al cuerpo. Una porción de Al en polvo depositado en el epitelio pulmonar es eventualmente transferido al tracto gastrointestinal[66].

2.1.3 LA QUIMICA DEL ALUMINIO

Al desplazarse de izquierda a derecha en un período de la Tabla Periódica, se nota una disminución gradual en las propiedades metálicas. Así, a pesar de que el aluminio se considera un metal activo, no reacciona con el agua como lo hacen el sodio y el magnesio. El aluminio reacciona con ácido clorhídrico (HCl) y bases fuertes como sigue:

$$2\ Al_{(s)} + 6\ HCl_{(ac)} \longrightarrow 2\ AlCl_3 + 3\ H_{2\ (g)}$$

$$2\ Al_{(s)} + 2\ NaOH_{(ac)} + 2\ H_2O \longrightarrow 2\ NaAlO_{2\ (ac)} + 3\ H_2$$

El aluminio forma rápidamente el óxido, Al_2O_3 cuando se expone al aire:

$$4\ Al_{(s)} + 3\ O_{2\ g} \longrightarrow 2\ Al_2O_{3\ (s)}$$

Una película fuertemente adherida del óxido protege al aluminio de la corrosión y en cierto modo explica la inesperada inercia del aluminio.

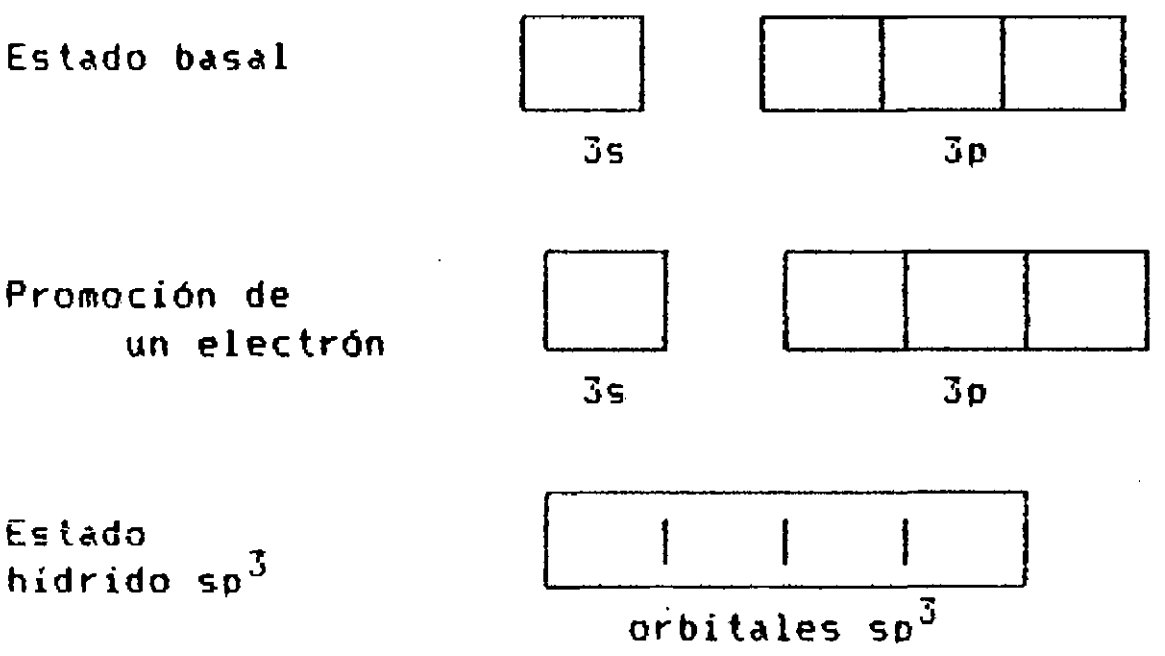
El óxido de alumino tiene una entalpía de formación exotérmica muy grande (H_f^o = -1670 kJ/mol). Esta propiedad confiere utilidad al alumino como propelente en los transbordadores espaciales como el **Columbia**. Cuando se enciende una mezcla de aluminio y perclorato de amonio

(NH_4ClO_4), el aluminio se oxida a Al_2O_3, y el calor liberado en la reacción provoca una violenta expansión de gases. En esta acción estriba el levantamiento del proyectil. La gran afinidad del aluminio y el oxigeno se muestra elegantemente por la reacción del polvo de aluminio con varios óxidos metálicos, en particular los óxidos de los metales de transición, para producir los correspondientes metales. Una reacción común es:

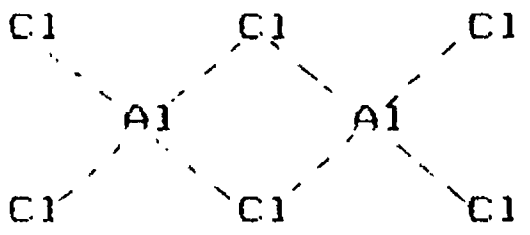
$$2\ Al_{(s)} + Fe_2O_{3\ (s)} \longrightarrow Al_2O_{3\ (l)} + 2\ Fe_{(l)}$$

se puede generar una elevación de temperatura cercana a los 3000 °C. Este es un ejemplo de **reacción térmica**, más conocida como **aluminotermia** que se usa en la soldadura del acero y del hierro.

El átomo de alumino sufre hibridización sp^3 en algunos de sus compuestos, $AlCl_3$[68].



El cloruro de aluminio existe como dímero:



El hidróxido de aluminio es un óxido anfótero:

$$Al(OH)_{3(s)} + 3\ H^{+}_{(ac)} \longrightarrow Al^{+3}_{(ac)} + 3\ H_2O_{(l)}$$

$$Al(OH)_{3\ (s)} + OH^{-} \longrightarrow Al(OH)_4^{-}\ (ac)$$

Cuando se evapora lentamente una mezcla de sulfato de aluminio y sulfato de potasio, se forman cristales de $KAl(SO_4)_2.12H_2O$. Cristales semejantes se pueden formar si se sustituye el K^+ por Na^+ o NH_4^+, y el Cr^{+3} o Fe^{+3} por Al^{+3}. Estos compuestos se llaman alumbres, y tienen la fórmula general[68]:

$$M^{+}M^{+3}(SO_4)_2.12\ H_2O \qquad M^{+} : K^{+},\ Na^{+},\ NH_4^{+}$$

$$M^{+3} : Al^{+3},\ Cr^{+3},\ Fe^{+3}$$

El Aluminio tiene un radio pequeño (0.052 nm) y una carga alta (+3). Esto imparte sobre los iones de Aluminio^{+3}, efectos fuertemente polarizantes sobre iones vecinos. El Aluminio prefiere coordinarse con el Oxígeno, y en presencia de agua forma especies hexahidratadas, que rápidamente disocian protones a partir del agua coordinada[66].

Secuencia de reacciones:

$$Al^{+3} + 6H_2O = Al(H_2O)_6^{+3} = Al(OH)(H_2O)_5^{+2} + H^+ = Al(OH)_2(H_2O)_4^{+} + 2H^+$$

(a) (b) (c)

$$= Al(OH)_3(H_2O)_x + 3H^+ = Al(OH)_4^{-} + 4H^+$$

(d) (e)

Así la reacción total de hidrólisis para formar especies neutras $Al(OH)_3(H_2O)_x$ producen 3 iones H^+. Las constantes de disociación para las especies (a) y (b) son pKa = 5.5 y 5.6, lo cual indica que estas especies se forman sucesivamente debajo de un estrecho rango de pH y existen simultáneamente en un rango de pH de 5 a 6.

Las especies (d) y (e) son formadas ambas a un pH de 6, aunque $Al(OH)_3(OH_2)_x$ (d) se polimerizará espontáneamente de acuerdo con la ecuación:

$$n\ Al(OH)_3(OH_2)_x \quad <===> \quad Al_n(OH)_{3n}(H_2O)_y + z\ H_2O$$

formándose polímeros insolubles. Esta polimerización se lleva a cabo lentamente y tomará meses alcanzar el equilibrio, consecuentemente ningún equilibrio significativo en la constante es observado.En la naturaleza, el polímero aparece como el mineral bayonita o después de eliminado agua, como gibbsita, con la subunidad básica estructural, Al_2O_3, ambas siendo

únicamente un poco solubles a pH neutro. A pH bajo, estos se despolimerizan para formar complejos monoméricos como se muestra en la ecuación (1), especies de (a) a (c).

Para la completa protonación tres H^+ son consumidos por la subunidad monomérica y la disolución promovida por ácidos ocurre de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$Al_n(OH)_{3n}(H_2O)_x + 3n\ H_3O^+ \longrightarrow n\ Al(H_2O)_6^{+3} + xH_2O$$

Esta es la que se toma en cuenta para la conocida elevada capacidad amortiguadora del pH de los hidroxipolímeros de Aluminio, que lo hace el escogido para la formulación de preparaciones antiácidas[66].

El radio iónico del Al^{+3} está estructuralmente cercano al de Fe^{+3} y el comportamiento de la hidrólisis del ión Al^{+3} y Fe^{+3} en soluciones ácidas son también muy similares[10].

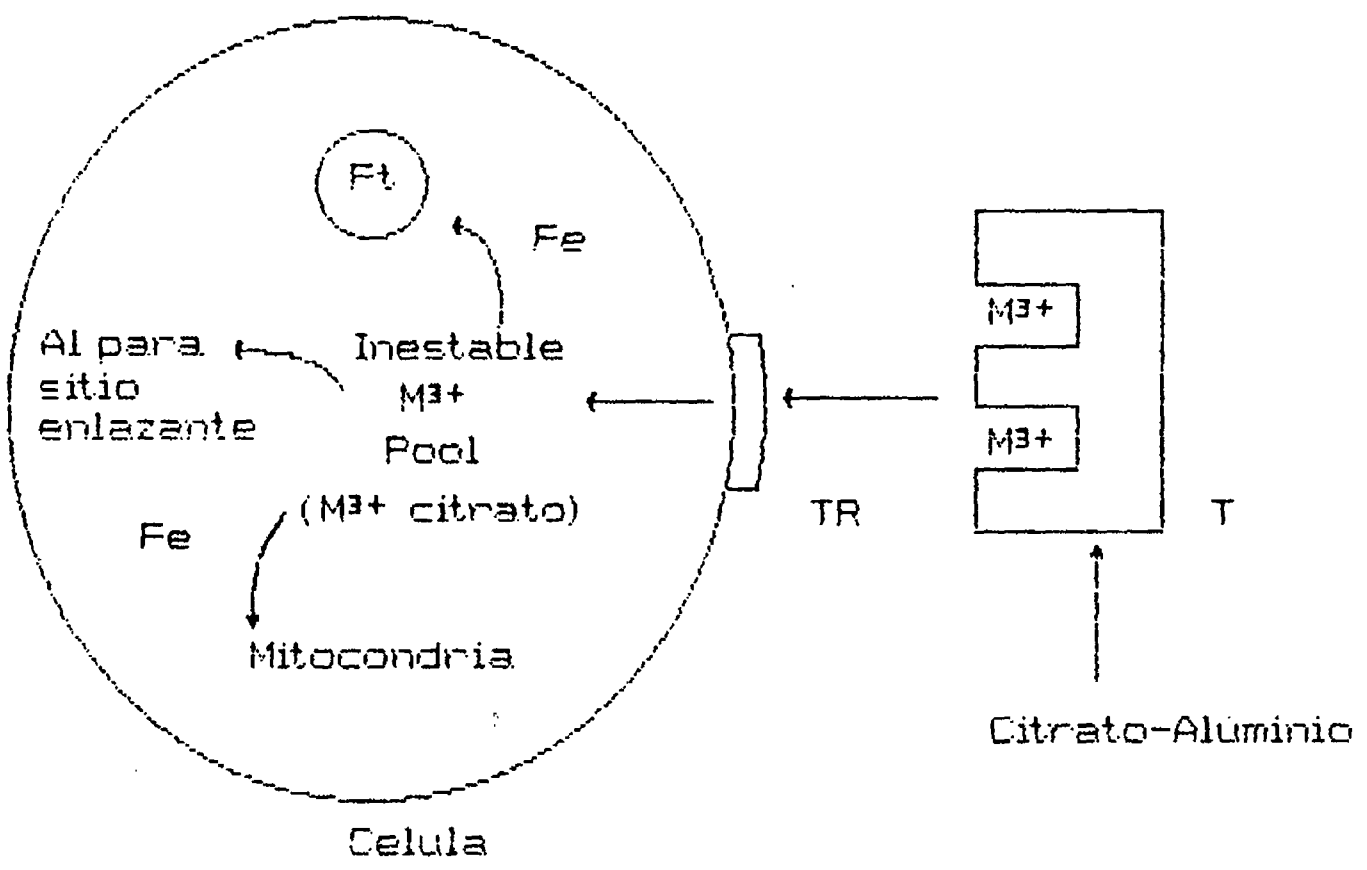
El ión $[Al(H_2O)_6]^{+3}$. es parecido al $[Fe(H_2O)_6]^{+3}$, existen solamente en solución ácida (pH < 3); a pH más básico, $[Al(H_2O)_5(OH)]^{+2}$ y $[Al(H_2O)_4(OH)_2]^+$ son formados. La solubilidad mínima es determinada por la formación de $Al(OH)_3$ a pH 6.5. A pH más básico el ión aluminato, $Al(OH)_4^-$, es formado y ésta es la especie predominante al pH

fisiológico de 7.4[10].

Todas las especies interactúan con varios ligandos fisiológicos, de los cuales los de mayor importancia son las proteínas enlazantes ligantes de Fe^{+3}, especialmente la transferrina (2 - 3 g/l en plasma), citrato (0.1 mmol/l en plasma); el fosfato (2 mmol/l en plasma y 10 mmol/l intra-celularmente) y ácido silícico [$Si(OH)_4$, 21 µmol/l en plasma como Si) (ver Fig. 2).

Figura Nº 3.

CAMINOS COMUNES DEL Al^{+3} y Fe^{+3}



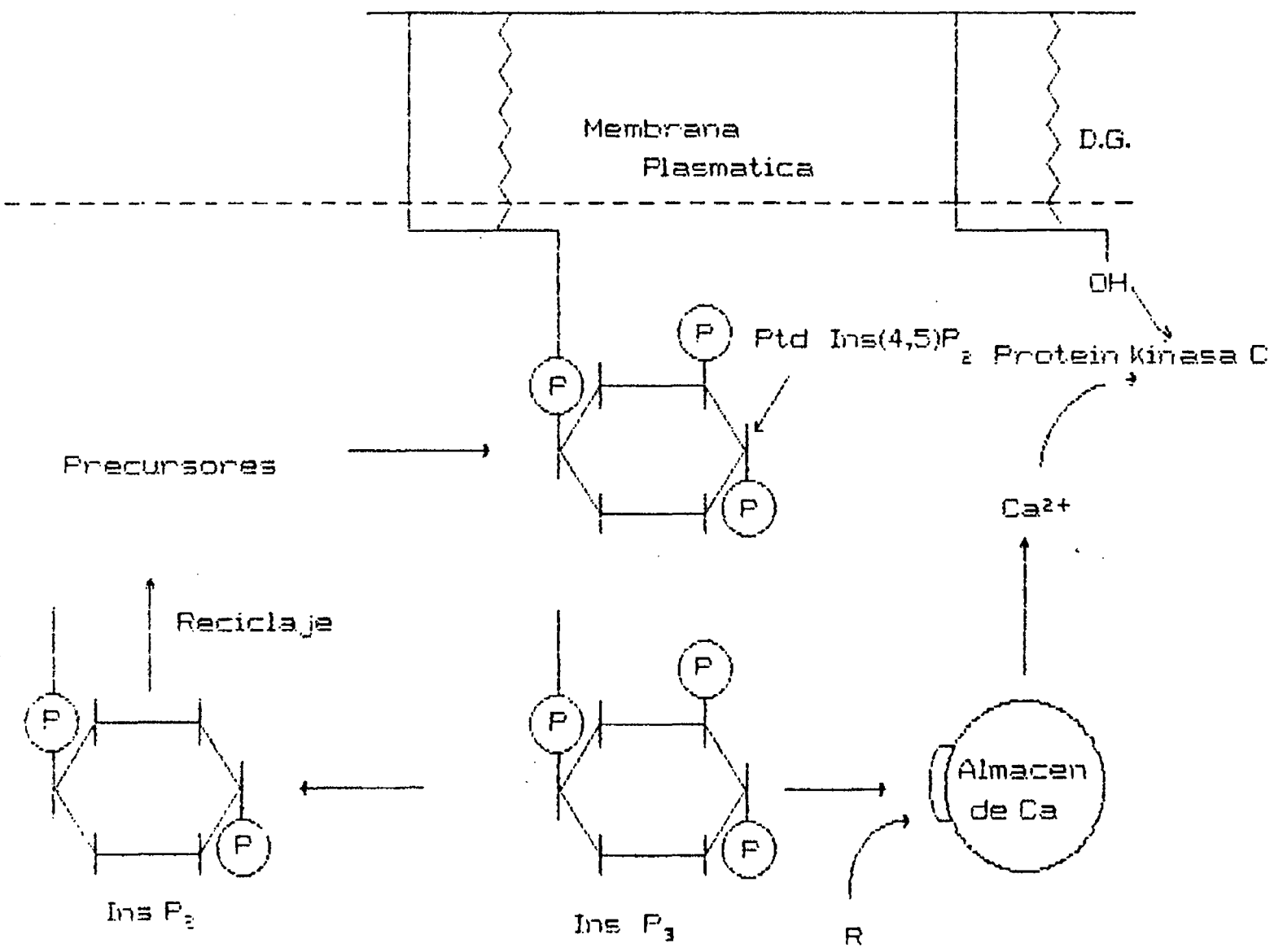
CAMINOS DEL ALUMINIO Y HIERRO.

El aluminio en el plasma y fluidos extracelulares está intimamente ligado a la tranferrina, proteina transportadora de hierro (T). El hierro y el aluminio ingresan a la célula vía el receptor de transferrina (TR) y ambos son transportados en el pool inestable, probablemente por la compleiación con el citrato. El hierro es usado en la sintesis y el exceso es almacenada en ferritina (F_t), no hay caminos disponibles para aluminio. El aluminio puede enlazarse a ligandos de fosfato tales como los fosfatos vecinos sobre el inositol.

El ácido silícico es un importante complejante para aluminio, aunque despreciable, puesto que es un ligando normal del plasma y tejidos y aluminosilicatos amorfos han sido hallados en el núcleo de placas seniles. La fuerza enlazante relativa de los ligandos determinará el camino del Aluminio in-vivo y su competencia con otros iones metálicos, como Mg^{+2}. Por ejemplo, la reacción de la hexokinasa es la primera etapa del metabolismo de la glucosa, en la cual está involucrada el ATP-Mg en la formación de Glucosa-6-P[10] (ver Fig. Nº 3). In vitro, el Aluminio inhibe esta reacción, por enlazarse al ATP 10^7 veces más fuertemente que el Mg^{+2}, formando ATP-Al inactivo. Sin embargo, la actividad es restablecida en presencia de citrato, debido a que el citrato se une al Aluminio 20^5 veces más fuertemente que al ATP. El citrato por consiguiente previene la formación del complejo inactivo ATP-Al y permite la formación del complejo ATP-Mg. Este ejemplo ilustra la importancia relativa de la eficacia del enlace en los sistema multicomponentes[10].

Figura Nº 4

EL SISTEMA DE SEGUNDO MENSAJERO DERIVADO DEL FOSFATIDILINOSITOL (PtfIns) y EL ALUMINIO



El PtdIns $(4,5)P_2$ unido en la membrana es hidrolizado a $InsP_3$ y diacilglicerol (DG). $InsP_3$ es liberado al interior del citosol y enlazado a un receptor (R) liberando iones calcio de su almacenamiento. Esta actividad es finalizada por la conversión de $InsP_3$ a $InsP_2$. El calcio liberado, sin embargo con el diacilglicerol, estimula la actividad de la proteinkinasa C en la fosforilación de proteinas. El aluminio enlazado a través de los grupos fosfato vecinales (Pi) afectará la señal de liberación de calcio: cuando la mitad de $InsP_3$ esta enlazado fuertemente al receptor R, esto inhibirá la conversión de $InsP_3$ a Ins_2 y el exceso de calcio sobreestimulará la proteinkinasa C y altera muchos otros procesos.

2.1.4 EXPOSICION ORAL A ALUMINIO

Sólo una cantidad limitada de datos estan disponibles sobre el contenido de Aluminio en alimentos. Sin embargo estimados del contenido de Aluminio en algunas muestras biológicas pueden ser observadas con escepticismo. Durante los últimos 20 años, el estimado de la cantidad de Aluminio en muestras de suero han disminuido unas 50 veces debido a los progresos de la metodología.

Las 3 fuentes de este Aluminio dietario son: fuentes naturales, aditivos para alimentos y contaminación desde envases y utensilios. Los aditivos alimentarios son la mayor fuente de Aluminio en la dieta. El ingreso dietario de Aluminio desde las tres fuentes es pequeña comparada a la ingesta potencial en algunos productos farmaceúticos[65].

2.1.5 FUENTES NATURALES DE ALUMINIO EN ALIMENTOS Y AGUA

Muchos alimentos, especialmente granos y vegetales contienen pequeñas pero variables cantidades de Aluminio natural. En efecto, la cantidad de Aluminio en algunos productos vegetales pueden modificarse varias veces [65].

Algunas de las modificaciones reflejan las diferencias en las variedades de plantas y en las condiciones del suelo y pH. Esta variabilidad produce dificultad para estimar la cantidad de Aluminio presente en forma natural en la dieta[65]

Un grupo de investigadores norteamericanos investigó en una dieta promedio de Menús servidos a hombres adultos encontrando que estos proveian de 2.7 a 5.7 mg de Aluminio diariamente [51].

Las fuentes naturales enriquecidas son hierbas y hojas de té. Eden (1976), reportó que algunas hojas de té contenian tanto como 17 000 µg Al/g de hoja seca (200 µg de Al/g). Sin embargo, la real contribución de esos productos para el ingreso de Al son pequeñas por dos razones. Muchos adultos consumen sólo pequeñas cantidades (< 2 g/día probablemente) de hierbas. Mucho del Aluminio en las hojas de té no

es disuelto en las infusiones (4). Así la ingestión de 8 onzas de té con cada comida puede probablemente añadir 1 a 4 mg a la dieta diaria.

TABLA Nº 1

Concentraciones estimadas de Aluminio (µg/g) de alimentos selecto

Alimento	Concentración de Aluminio[a]	Alimento	Concentracion de Aluminio[a]
Productos animales		**Vegetales**	
Carne, cocida[b]	0,1	Espárragos	4,4
Queso, natural	15,7	Habas, frejol verde cocidos[b]	3,4
Queso, procesado	297,0	Repollo, col cruda	0,1
Huevos, cocidos[b]	0,1	Coliflor, cocida[b]	0,2
Leche	0,7	Pepino	1,7
		Lechuga	0,6
Frutas		Guisantes, cocidos[b]	1,9
		Papas, sin pelar, hervidas[b]	0,1
Plátanos	0,4	Papas, con cáscara, horneada	2,4
Uvas	0,4	Tomates, cocidos	0,1
Jugo de naranja	0,5		
		Otros	
Granos			
		Polvo de hornear	23 000,0
Pan, blanco	3,0	Cocoa	45,0
Pan, integral de trigo	5,4	Café batido	0,4
Arroz, cocido[b]	1,7	Encurtidos con aditivos de aluminio (comercialmente preparados)	39,2
Spaghetti, cocido[b]	0,4	Sal con aditivos de Al	164,0
		Té en bolsa, seco	1280,0
Hierbas		Té, infusión	4,5
Albahaca	308,0		
Laurel	436,0		
Semilla de apio	465,0		
Orégano	600,0		
Pimienta negra	143,0		
Salvia, artemisa	404,0		
Tomillo	750,0		

[a] Valores aritméticos promedio de valores individuales ampliamente diferentes.

[b] Alimentos no cocidos o almacenados en recipientes de Aluminio, bandejas u hojas (latas)[67].

Tabla Nº 2

Concentraciones de Aluminio en alimentos seleccionados

Alimento	Concentración de aluminio (mg/100 g)
Productos animales	
Carne cocida[a]	0,02[bc]
Queso natural	1.57[bc]
Quesos procesados	29.7[bd]
Pollo, cocido con pellejo	0.07[c]
Huevos cocidos[a]	0,01[c]
Pescado cocido (cod)[a]	0.04[c]
Jamón cocido[a]	0.12[c]
Leche	0.07[e]
Frutas	
Compotas de manzana	0.01[c]
Plátanos	0.04[bf]
Duraznos	0.04[bf]
Granos	
Afrecho de trigo	1,28[bc]
Sémola cocida[a]	0.17[c]
Hierbas y especias	
Canela	8.2[bf]
Nueces	
Mantequilla de mani	0,20[f]
Nueces	0,20[f]
Verduras	
Maiz	0.15[bc]
Espinaca	2,52[be]

[a] los alimentos no han sido cocidos o almacenados en potes de aluminio, planchas o bandejas de aluminio.
[b] el valor es un promedio de algunos valores reportados en la refrencia.
[c] Greger et.al. 1984
[d] Huth. 1983
[e] Schlettwein-Gsell and Mommsen-Straub. 1973
[f] Sorensen et.al. 1974
[g] Greger & Donnaubauer. 1984 (67).

TABLA Nº 3

Cantidades Potenciales y Fuentes de aluminio en la dieta de hombres (25 - 30 años de edad) consumiendo alimentos incluídos en la Lista de Alimentos Corrientemente Estudiados de la Dieta Total de la FDA

GRUPO DE ALIMENTOS	CANTIDAD DE ALIMENTO CONSUMIDO (g / dia)	PROMEDIO ESTIMADO DE Al INGERIDO (mg / días)	FUENTES MAYORES DE ALUMINIO
Productos lácteos	325	3,2	Quesos procesados
Carnes, pescado y aves de corral	238	0.1	Ninguno
Frutas	162	0.1	Ninguno
Granos	198	18.4	Polvo de hornear
Vegetales y legumbres	234	0,3	Ninguno
Combinación de principales platos	174	1.9	Quesos procesados
Aceites, Confitados y condimentos	57	0.2	Ninguno[b]
Bebidas	1684	1.2	Té
Sal a discreción	4[c]	0.6	Aditivos para sal
Hierbas y pimienta	1.6[d]	0.5	Hierbas y pimient
TOTAL	3076	26.5	

[a] Pennington 1983

[b] Cocoa, algunos encurtidos, y algunas creamas no diarias, conteniendo cantidades sustanciales de aluminio. Las cantidades de esos alimentos no contribuyeron con cantidades significativas a la dieta.

[c] Fregley, 1983. Parte no incluída en lista de estudio de dieta total de la FDA.

[d] Coulson, 1980 (65).

Otra fuente "natural" de Aluminio es el agua. Miller y colab. (1 984) estudiaron 184 muestra de agua. Ellos sostenian que las concentraciones de Aluminio en las aguas que finalmente eran utilizadas variaba desde 0.0014 a 0.267 mg/100 ml. De esta manera, el valor promedio fue 0.0017 mg/100 ml[67]. En consecuencia, muchos individuos que consumen diariamente 2 litros de agua pueden consumir cerca de 0.04 mg. de Aluminio/dia. Esta concentración varia de acuerdo al pH del agua y a su vez está en relación directa al contenido de sales disueltas, tales como ácido silicico. La Tabla Nº 4 nos muestra estas variaciones, evaluadas y expresadas como citrato de aluminio.

TABLA Nº 4

SOLUBILIDAD DE ALUMINIO "BIODISPONIBLE" COMO COMPLEJOS DE CITRATO DE ALUMINIO EN RESPUESTA AL pH Y CONCENTRACION DE ACIDO SILICICO.

$Si(OH)_4$ (µmol/l)	Concentración de Citrato-Aluminio (µmol/l) a pH:				
	3,0	5,0	6,6	7,4	8,2
$Al(OH)_3$ amorfo < 0,02 (cero efectivo)	100	100	99	76	7,3
Hidroxisilicato de Al*@ 20 (aqua blanda)	100	100	84	14	0,40
Hidroxisilicato de Al 600 (aqua dura)	100	99	50	2,7	0,07
Hidroxisilicato de Al 1 500	100	99	38	1,7	0,04

* Aluminio conteniendo fase sólida limitante de la solubilidad.

@ Relación Si:Al 0,50

Se sabe que el aluminio se localiza en el cerebro en forma de placas seniles y enredados neurofibrilares. Se sugirió también que pueda ser causal de la enfermedad de Alzheimer. El sulfato de aluminio es utilizado como coagulante en el tratamiento del agua (Potabilización), remoción de sustancias húmicas, posteriormente es removido parcialmente por los procesos de clarificación, pero las cantidades residuales son elevadas; de modo tal que la Comunidad Europea ha especificado una máxima de 0,2 mg/l. El riesgo de Enfermedad de Alzheimer aumenta en 1,5 veces en los lugares donde el promedio de concentración de aluminio en agua potable excede a 0,11 mg/l: sin embargo no se puede aseverar que esto sea causal de demencia senil o epilepsia[11].

Una supervisión del aluminio en el agua para beber en Europa sostiene que las concentraciones en aguas superficiales y subterráneas de pH neutro son generalmente muy bajas (menor de 0,05 mg/l), pero pueden ser incrementadas en lugares donde el pH ha disminuido, por efectos de la deposición acidica[12].

La siguiente tabla (Nº 5) muestra una relación entre la concentración del aluminio en agua potable y su posible relación de mortalidad con enfermedades motoneuronales.

TABLA Nº 5

CONCENTRACIONES DE ALUMINIO EN AGUA Y MORTALIDAD DE LAS ENFERMEDADES MOTONEURONALES (ICD 348) EN INGLATERRA Y GALES

REGION	RELACION DE MORTALIDAD ESTANDARIZADA
Areas con elevada concentración de aluminio en agua.	
Hombres:	
Northumberland	110 - 124
Durham, Tyne y Wear	90 - 109
Devon	110 - 124
Cornwall	110 - 124
Mujeres:	
Northumberland	110 - 124
Durham, Tyne y Wear	90 - 109
Devon	110 - 124
Cornwall	> 124
Areas con baja concentración de aluminio en agua	
Hombres:	
Norfolk	90 - 109
Suffolk	90 - 109
Cambridgeshire	> 124
Nottinghamshire	110 - 124
Derbyshire	90 - 109
Hampshire	110 - 124
Mujeres:	
Norfolk	90 - 109
Suffolk	90 - 109
Cambridgeshire	> 124
Nottinghamshire	110 - 124
Derbyshire	90 - 109
Hampshire	110 - 124

Los datos de la tabla indican que la mortalidad en enfermedades motoneuronales, varía con la concentración local de aluminio en el agua, especialmente entre mujeres[13].

2.1.6 ADITIVOS ALIMENTARIOS COMO FUENTE DE ALUMINIO

Los aditivos alimentarios son generalmente la mayor fuente dietaria de Aluminio en los paises industrializados. En 1982, en U.S.A. se utilizó 4.0 millones de libras de Aluminio, que corresponde a un promedio de ingesta por ciudadano de 21.5 mg de aluminio diariamente.

En 1982 al aditivo alimentario más comúnmente usado fue BENTONITA, FOSFATO ACIDO DE SODIO Y ALUMINIO, SILICATO DE SODIO Y ALUMINIO, FOSFATO BASICO DE SODIO Y ALUMINIO. Son algunas hojas (para infusiones) y los quesos procesados los que contribuyen con enormes cantidades de aditivos alimentarios conteniendo Aluminio[65]. Algunos valores se muestran en la Tabla Nº 6 (la siguiente).

Total de aluminio usado en aditivos de alimentos por la Industria de Alimentos en los Estados Unidos de Norteamérica en 1970 y 1982[a]

Aditivo alimentario	Utilidad / Función	Cantidad de aluminio usado en aditivos de alimentos 1970 (miles de lbs)	Cantidad de aluminio usado en aditivos de alimentos 1982 (miles de lbs)
Sulfato doble de aluminio y amonio	Agente controlador de pH	—[b]	10
Sulfato doble de aluminio y amonio	Agentes de consistencia	—	—
Sulfato doble de aluminio y sodio	Agente controlador de pH	280	10
Sulfato de aluminio	Agente controlador de pH, de ayuda en filtración y separación, materiales de manipuleo y agentes de consistencia, agente controlador de color	110	90
Bentonita	Material de ayuda en manipuleo, ayuda en filtración y separación, ayuda en clarificación y floculación, agente controlador de color	40	2 010
Lacas de FD&C azul #1 & # 2, verde #1, rojo #3 & # 40, amarillo #5 & #6	Dar color	30	110
Aluminato de sodio	Añadido para hervir agua	—	—
Fosfato ácido de sodio y aluminio	Agente fermentante, agente controlador de pH, estabilizador y emulsificante	1 600	1 010
Fosfato básico de sodio y aluminio	Emulsificador, agente fermentante	290	120
Silicato de sodio y aluminio	Agente controlador de mezcla, materiales de ayuda al manipuleo, agente controlador de aparición	730	620
TOTAL		3 080	3 980

2.1.6.1 UTENSILIOS Y EMPAQUE COMO FUENTE DE ALUMINIO

Algunos investigadores han sugerido que los utensilios de cocinas fabricados en base a Aluminio son la mejor fuente de este metal en los alimentos, muchos alimentos almacenados o cocidos en recipientes, bandejas y planchas de Aluminio acumulan algo del metal.

Algunos factores parecen influir en la acumulación de Aluminio en los alimentos cocidos en ollas de Aluminio, por ejemplo, pH, tiempo de cocción, ollas de presión. Así salsas de tomate cocinadas por algunas horas en potes, recipientes de Aluminio acumulaban de 3 a 6 mg de Al/100 g de porción. En alimentos, el ácido cítrico no es el ácido ideal en general puede también observar el incremento de la solubilidad de Al. Tennakone y Wickramanayake, han reportado que el fluoruro presente en el agua hirviendo puede incrementar la acumulación de aluminio en alimentos cocidos en recipientes construidos en base a aluminio.

La tabla siguiente nos muestra valores

comparativos de la variación del contenido de aluminio en algunos alimentos cocidos en recipientes de acero y aluminio.

TABLA Nº 7

Concentraciones de aluminio en alimentos cocidos en recipientes acondicionados de aluminio y acero inoxidable
(µg Al/g peso seco)

Alimento	Sin cocer	Cocidos en recipientes de Al[a]	Cocidos en recipientes de acero inoxidable
Compota de manzana	0,13	7,1	0,12
Frejol, verde	3,8	3,8	3,4
Carne de res[b] asada	0.19	0,85	0.21
Col	0.13	3.6	0,20
Coliflor	0.19	0.72	0.19
Guisantes, verdes	1.19	1.9	1.9
Sphagetti[c]	1.7	0.78	0.45
Salsa de tomate	0.10	57.1	0.16

[a] Recipientes condicionados a través de procedimientos de cocina estandarizados.

[b] Cocinados en olla de presión.
[c] El estado de hidratación cambió con la cocción (67).

Un estudio realizado en Inglaterra acerca de qué cantidad de aluminio aportaba una Cafetera eléctrica muestran un incremento significativo: (1µg/l = 0,037 µmol/l)[18]. Estos resultados se muestran en la tabla siguiente.

TABLA Nº 8

Valores de Aluminio aportado por un hervidor eléctrico (una cafetera).

Cafetera eléctrica (material y clase de agua)	Conc. de Al (µg/l).
Con cámara de calentamiento de cerámica con agua potable pura:	22 µg/l
Con cámara de calentamiento de cerámica con agua corriente filtrada:	11 µg/l
Con cámara de calentamiento de cerámica con agua potable:	1640 µg/l
Con una Cafetera "corriente" y agua potable:	27,5 µg/l
Con una Cafetera "corriente" y agua potable filtrada:	21.0 µg/l

1.7 PRODUCTOS FARMACEUTICOS COMO FUENTE DE ALUMINIO

Las cantidades de Aluminio consumidas en alimentos y bebidas son pequeñas comparadas a las cantidades que pueden ser ingeridas en productos farmaceúticos, tales como antiácidos, analgésicos bufferados, antidiarreicos y algunas drogas anti-ulcerosas. Lione estimó que 840 a 5000 mg de Al y 126 a 728 mg del metal fueron las posibles dosis diarias contenidas en antiácidos y analgésicos bufferados respectivamente[65].

La tabla siguiente presenta resultados de la acumulación de aluminio en algunos productos formulados en base a citratos.

TABLA Nº 9

Productos de citrato conteniendo Aluminio

PRODUCTOS	Aluminio (µg/l)
Oracit (Carolina Medical Products)*	598,822
Shohl's solution (Emerson Laboratories*	253,1610
Bicitra (Willen Drug)	253,403
Polycitra (Willen Drug)	451
Polycitra-K (Willen Drug)	224
Polycitra-LC (Willen Drug)	376

* Dos muestra evaluadas

Algunas dosis farmaceúticas son de 20 a 200 veces más grandes que la cantidad de Aluminio consumido diariamente por muchos individuos en sus dietas.

Productos farmaceúticos tales como leches maternizadas y aquellos administrados intravenosamente pueden encontrarse contaminados con pequeñas cantidades de metales durante su manufactura, algunos tienen presente cantidades variables, pero que no son reveladas por las técnicas analiticas sensibles(67).

Experiencias previas con productos sanguíneos sugieren que la reducción de la contaminación por Aluminio no es simple y es ciertamente muy costosa. Elliot y colab. reportaron que pacientes con demencia de Aluminio inducida por diálisis, cuando son tratados por plasmaferésis. en un intento por remover al Aluminio, incrementaron el nivel sérico de este al final del tratamiento. En algunos Batchs de Solución de Proteinas Plasmáticas Séricas (SPPS), se observa la reducción del contenido de Aluminio, pero de ningún modo eliminación. Otros productos sanguíneos, factores de coagulación, factor VIII, tienen todavia más altas concentraciones de Aluminio (1 000 a 3 000 µg/l).

Todo paciente con severo daño renal esta en riesgo cuando esta expuesto a un exceso de Aluminio. El transplante renal en pacientes con diálisis renal permitió una significativa diurésis (por encima de 3 000 ug en 24 horas), lo cual sugiere que la concentración de Aluminio es mantenida por una pobre función renal, esto incluye a infantes prematuros con riñones inmaduros que presentan el problema particular de acumular trazas de metales administrados, tales como Aluminio, Cromo, Níquel, los cuales son normalmente excretados por la orina[67].

NIVELES DE ALUMINIO EN FORMULAS INFANTILES

Como es de dominio, el Aluminio es pobremente absorbido en adultos, pero se ha sugerido que una gran proporción del Aluminio ingerido es absorbido y retenido en infantes, en quienes el tracto gastrointestinal y los riñones no están completamente desarrollados. Elevados niveles de Aluminio se han reportado en fórmulas infantiles. En un estudio del contenido de Aluminio de un amplio rango de fórmulas infantiles de muestras basadas en leche de vaca y leche de soya (1987 - 1988), en Inglaterra, las concentraciones de Aluminio halladas en el polvo y las concentraciones estimadas se muestran en la

tabla siguiente[20].

TABLA Nº 10

CONTENIDO DE ALUMINIO EN FORMULAS INFANTILES

Marca (y muestra)	Concentración en el polvo (mg/kg)	Concentración estimada en preparados alimenticios[a] (mg/l)
	Fórmula basada en Soya	
A (1)	6.3	1.07
A (2)	6.5	1.10
A (3)	7.9	1.34
A (4)	7.2	1.22
B (1)	5.0	0.74
B (2)	5.1	0.76
B (3)	4.3	0.64
	Fórmulas basadas en leche de vaca	
C (1)	0.3	0.05
C (2)	0.4	0.06
D (1)	1.1	0.18
E (1)	1.3	0.20
E (2)	1.1	0.17
F (1)	0.6	0.10
F (2)	0.6	0.10
G (1)	1.0	0.15
G (2)	0.9	0.14
H (1)	0.6	0.08
H (2)	0.2	0.03
I (1)	1.0	0.13
I (2)	1.2	0.15
J (1)	0.3	0.04

[a] concentración calculada en preparados de fórmulas infantiles cuando se restituyó el líquido de acuerdo a las instrucciones de los fabricantes con agua destilada[20].

El contenido de Aluminio en las fórmulas infantiles producidas en base a la leche de vaca estan en el rango de 0.03 a 0.20 mg/l, equivalente a. 1.1 a 7.4 m.mol/l (promedio, 0.11 mg/l). Para las fórmulas en base a soya el contenido esta en el rango de 0.64 a 1.34

mg/l. con un promedio de 0.98 mg/l. La tabla Nº 10 muestra que los valores para fórmulas en base a leche de vaca son similares al contenido de Aluminio en la "leche de vaca", indicando que hay mucha contaminación durante el procesamiento. La Tabla Nº 10 nos muestra que para las fórmulas en base a leche de soya son altas, pero esto puede ser esperado dado los altos niveles naturalmente presentes en materiales vegetales tales como la soya.

Asumiendo los valores hallados en un infante de 0 a 4 meses pesando 3 a 6 Kg, que consume 120 ml de la fórmula preparada por Kg de peso corporal/dia, el Aluminio que potencialmente ingresa puede estimarse en 0.28 a 0.55 mg/semana (fórmula en base a leche de vaca), siendo 2.5 a 4.9 mg/semana (fórmula basada en leche de soya). Mientras que el aqua apta para beber (Europa) contiene una concentración máxima de 0.2 mg/l, pudiendo esta contribuir con un nuevo 1.0 mg/semana[6].

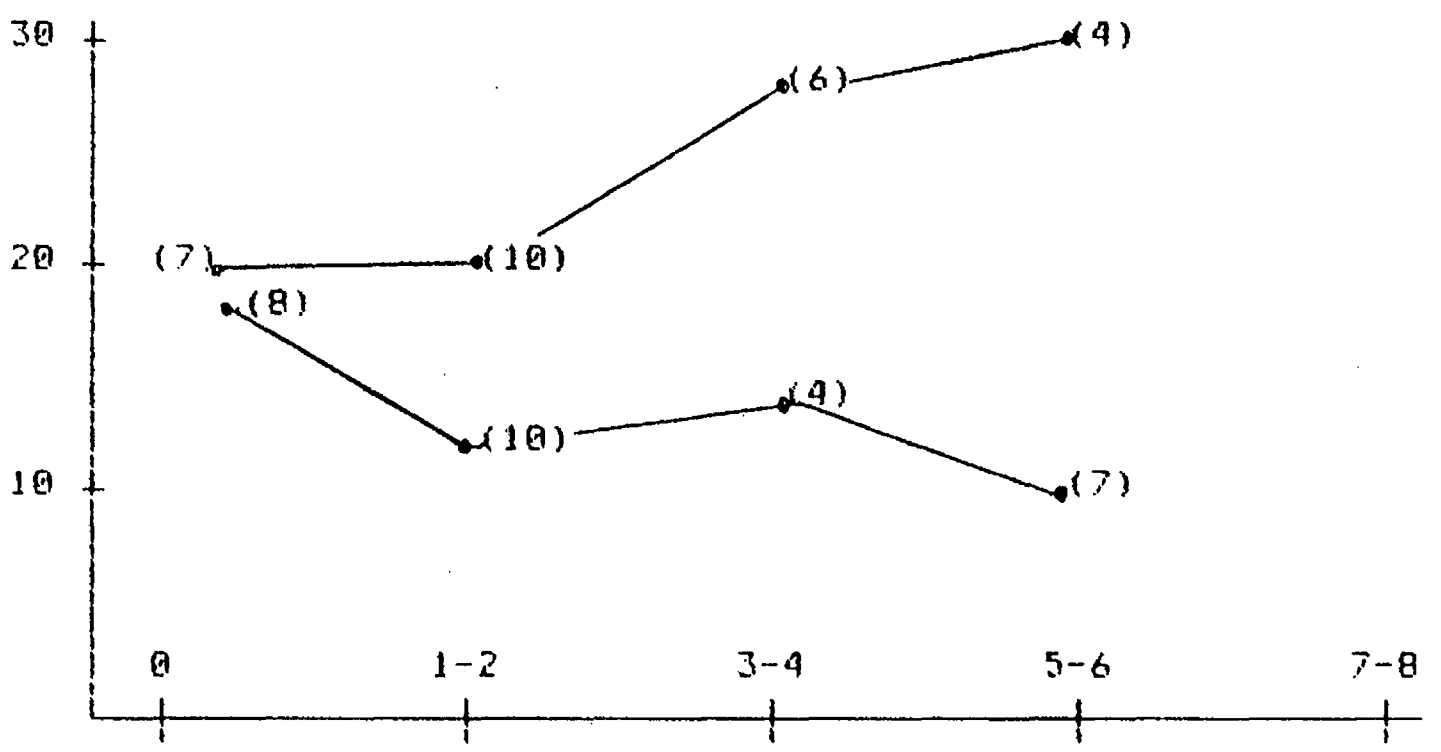
Es preciso recordar que el Aluminio no es deliberadamente añadido al preparado infantil durante su manufactura, sin embargo puede ser encontrado en pequeñas cantidades dentro de la fórmula por este camino, en las sales añadidas para hacer que el contenido de minerales de la

fórmula sea lo más cercano posible a la leche materna[14,20].

La figura Nº 4, nos muestra valores de aluminio en sangre en niños prematuros, de acuerdo a su alimentación

FIGURA Nº 5

Niveles de aluminio en niños prematuros alimentos con fórmulas con leche de vaca y parenteralmente



Ordenada: Aluminio en sangre (µg/l)
Abscisa: Semanas de nacido
@ = grupo A, alimentados parenteralmente
& = grupo B, alimentado con fórmula estándar, de leche de vaca
Figuras entre paréntesis = número de muestras.

Las muestras usadas en el estudio fueron recogidas en el interior de frascos libres de aluminio a través de agujas de acero inoxidable.

En adultos con avanzada enfermedad renal los niveles sanguíneos por encima de 50 µg/l se asocian con osteodistrofia y encefalopatía. Del mismo modo las concentraciones de aluminio en cerebro estan incrementada en uremia neonatal[6].

2.1.8 VIAS DE INGRESO DEL ALUMINIO

Siendo el tercer elemento quimico en abundancia (8.13%) de la corteza terrestre -después del silicio y oxigeno y muy por delante de hierro (5.1%)-. En estado natural se encuentra finamente dispersado en forma de microcristales de alumino-silicatos diversos, componentes esenciales de las arcillas y los caolines, en forma de óxido hidratado o anhidro. Estos cristales se dispersan fácilmente en la atmósfera, en la que constituyen la parte principal de los polvos atmosféricos minerales que respiramos(64).

En las aguas de superficie o de manantial, y antes de haber sido sometidas a tratamiento, el aluminio se halla también presente en forma de micropolvo de arcillas insolubles en suspensión. En algunas regiones, la importancia de estas particulas da al agua cierta turbiedad, y un aspecto poco agradable para el consumo. Conociéndose las propiedades clarificantes del aluminio soluble (alumbre) desde la antiguedad y actualmente usados para tratar el agua por la mayoria de paises, nuestros organismos han estado sometidos a un entorno de aluminio, permitiendo que nuestro cuerpo absorbiera aluminio por vía pulmonar o por vía

digestiva[64] (ver Fig. Nº 1).

Por **vía digestiva**, ingresa con la alimentación un promedio de 10 a 100 mg de aluminio, la mayoría esta en forma insoluble y pasa por el tubo digestivo sin ser absorbida. el aluminio soluble se encuentra en el agua en 20 a 50 ppb o µg/l.

La segunda vía de penetración del aluminio es la **vía pulmonar**. La concentración de este elemento en la atmósfera que respiramos es muy variable, por término medio de 1 a 100 µg/m^3 de aire. A este nivel, el aluminio está presente en forma de partículas muy finas, cuya constitución depende totalmente del entorno: naturaleza de los suelos, proximidad de ciertas industrias, medio de trabajo. Los polvos más finos son captados por los macrófagos de los alveolos pulmonares y algunos son transportados hasta los ganglios linfáticos. J.P. Berry ha demostrado que estos polvillos pueden ser disueltos por los lisosomas de los macrófagos, liberando así el aluminio, que se difunde por el organismo[64].

Aparte de esta absorción normal por vía digestiva o pulmonar, el aluminio puede penetrar en el organismo en determinadas circunstancias terapeúticas, como la **hemodiálisis** [66]

Estos fluidos que contienen aluminio atraviesan completamente la barrera epitelial y son potencialmente vías peligrosas de paso de aluminio[66].

2.1.9 ABSORCION Y TRANSPORTE MEDIADO POR QUELATOS

Por no existir un isótopo esperado de aluminio (radionúclido), el progreso en la comprensión del mecanismo molecular de transporte a través de la membrana ha sido lento.

Si uno asume que la ingesta diaria de aluminio a través de la dieta es cerca de 20 mg. y se acepta que la excreción es como 20 µg Al/24 horas, luego lo que ingresa a través del tracto intestinal es cerca de 0.1%, el resto es excretado por las heces.

En línea generales, la evidencia indica que una de las rutas de entrada de aluminio a pH casi neutro involucra la quelación de Al^{+3} con moléculas orgánicas que hacen al metal soluble en lípidos[82].

El aluminio sigue el mismo camino del hierro en el ambiente extracelular, siendo enlazado a las proteínas que transportan hierro, (transferrina y lactoferrina). La estabilidad de los complejos de aluminio con transferrina se cree es menor (aproximadamente 10^2 veces) que con

Fe^{+3}. pero es lo suficientemente fuerte para suprimir la interacción de aluminio con algún otro ligando en el plasma (p.ej. OH^-. fosfato. ácido silícico).

Una vez que los metales están en el interior de las células. la diferencia entre los dos se evidencia (ver Fig. 3).

La química del ión Fe^{+3} y Al^{+3} sugiere que el aluminio puede coexistir con el hierro en el pool citosólico del hierro (p.ej. citrato como quelador común). pero el aluminio no puede ser usado. p.ej. por la mitocondria, y la ferritina será consumida como un eficiente secuestrante: aunque la reducción del ión metálico [M^{+3} a M^{+2}] es necesario para su ingreso al interior de la corteza de apoferritina. Un pH intracelular ligeramente ácido -en el cual las especies catiónicas del aluminio estan presentes- ligandos fosfatos son los primeros candidatos. y algunos grupos deben ser considerados. incluyendo orto-fosfato inorgánico. ATP. y los grupos fosfatos de las lipoproteínas de membrana: son los quelantes citosólicos -citrato- los que determinarán cuáles de esos ligandos competirán sucesivamente por el aluminio.

Cuando el aluminio esta presente en el citosol se enlazará preferentemente a una minoría de

especies que contienen fosfato, cuya disposición de grupos fosfato esta geométricamente dispuesta para complejar al aluminio o hierro, este es el caso de la fosvitina (fosfoproteína rica en residuos de fosforilserina) y del inositol fosforilado (1,4,5-trifosfato de inositol), cuando el aluminio se une a este transportador, puede tener un profundo efecto sobre la función del sistema de segundo mensajero derivado del fosfatidilinositol -responsable de la movilización del calcio- (10). (ver Fig. 4).

Inyectado en el organismo animal en forma soluble, el aluminio puede penetrar en la mayoría de las células y concentrarse preferentemente en ciertos órganos, como el riñón, el hígado, el cerebro, el músculo, las glándulas paratiroides y la médula ósea, donde no se distribuye en forma homogénea, sino en algunas horas, se concentra en los lisosomas. En estos lisosomas, el aluminio en alta concentración está en forma insoluble asociado siempre al elemento fósforo (bajo la forma de grupos fosfato). La célula concentra al aluminio aproximadamente por un factor de 100 000, pues la concentración en el medio interno es muy baja (10^{-7} a 10^{-8} g/cm^3): es decir, la célula se comporta como una verdadera factoría química en miniatura, extraordinariamente selectiva y eficaz. Esta concentración por parte de los lisosomas se debe a la existencia de fosfatasas ácidas, que al liberar fosfato inorgánico libre precipitan al aluminio soluble que ingresa al interior del lisosoma, atrapando al aluminio que se va acumulando progresivamente (ver Fig. siguiente -Nº 6-).

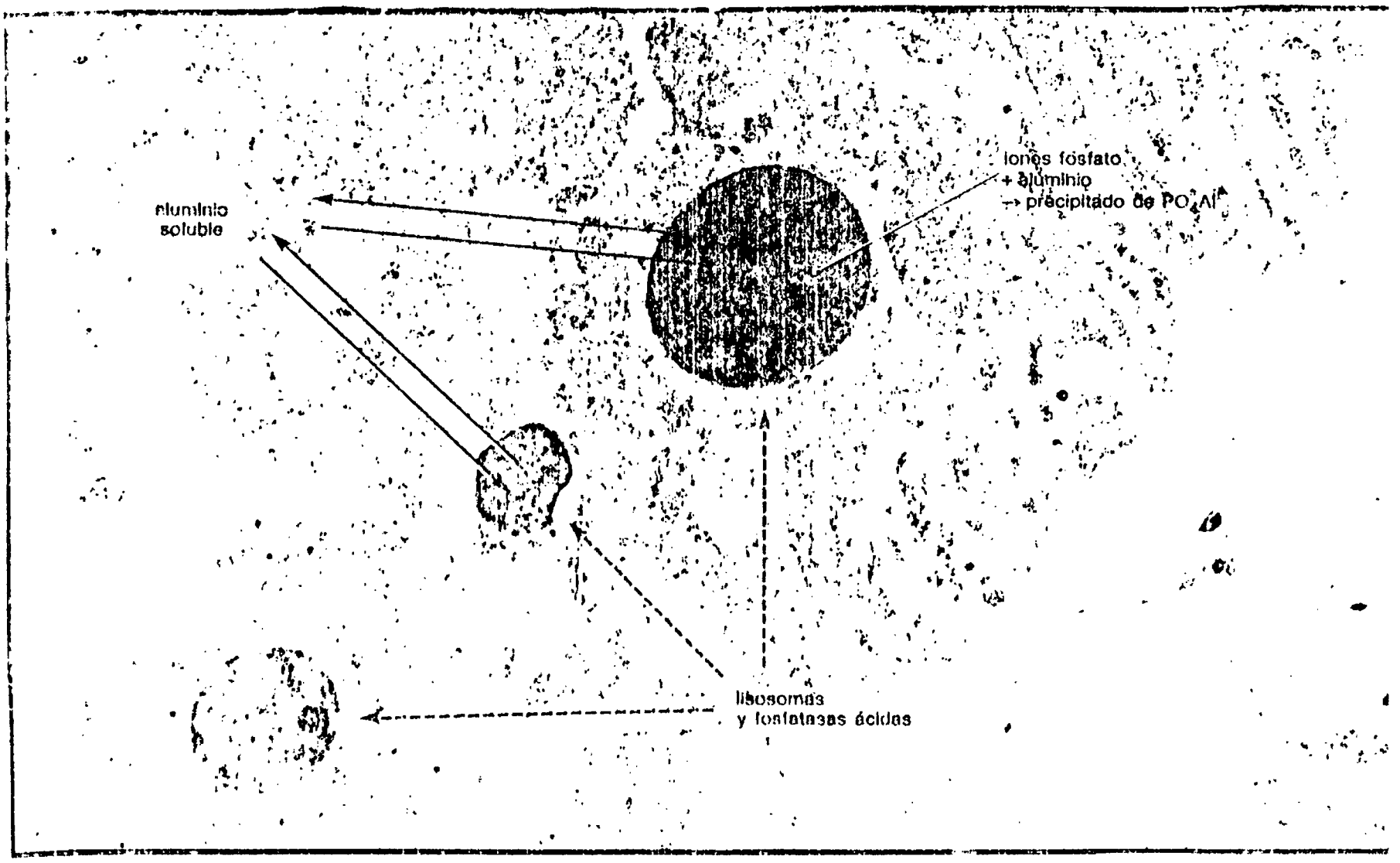


Figura **6** *Los lisosomas son unos orgánulos intracelulares responsables de la concentración del aluminio. Esta imagen, obtenida por microscopía electrónica, muestra la ultraestructura de lisosomas, que aparece en forma de manchas color gris oscuro dentro del citoplasma de una célula. En sobreimpresión se representan las distintas etapas de la reacción citoquímica llamada de Gomori. Esta reacción permite explicar el modo en que el aluminio, presente en forma soluble en el citoplasma, penetra en los lisosomas y precipita en forma de fosfato de aluminio insoluble debido a la presencia de enzimas, las fosfatasas ácidas. (Foto P. Galle.)*

Esto permite comprender por qué el aluminio es concentrado preferentemente por ciertos órganos y ciertas células. Como las células del túbulo proximal del riñón contienen gran número de lisosomas de alta actividad en fosfatas ácidas, ayudado por el importante flujo de líquido, concentran fuertemente el aluminio(75) (ver Fig. siguiente -Nº 7-).

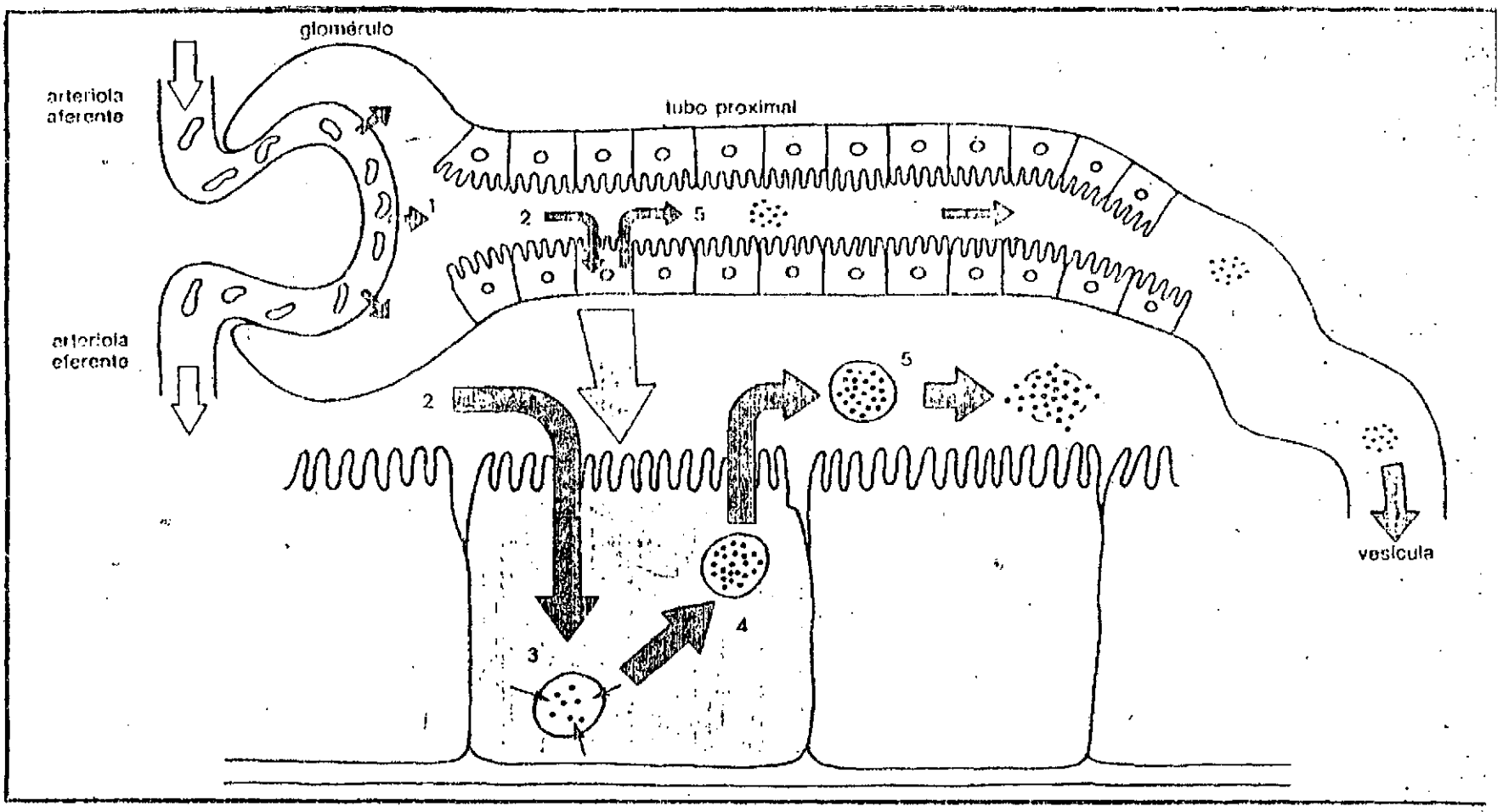


Figura 7 La eliminación natural del aluminio es la vía renal. El mecanismo de concentración de este elemento por las células del riñón y s posterior proceso de excreción se presentan en esta figura. En primer lugar, el aluminio que hay en la sangre es filtrado por el glomérulo ren en forma soluble (1). A continuación es reabsorbido con el agua y los electrólitos por las células del tubo proximal (2). En estas células tie lugar el proceso de concentración y de insolubilización en los lisosomas, bajo la influencia de las fosfatasas ácidas (3). Luego, cuando aluminio queda concentrado e insolubilizado en forma de fosfatos (4), pasa a la luz del túbulo (5) y es eliminado con el flujo urinario forma de precipitados insolubles submicroscópicos de aproximadamente 5 nanómetros de diámetro.

2.1.9.1 QUELACION DEL ALUMINIO

Favorecen la quelación del aluminio los ácidos diol o hidroxicarboxílicos o hidroxicetonas que contienen grupos quelantes. que formarán complejos estables de aluminio. Moléculas con cadenas carbonadas cortas proveeran múltiples unidades para formar complejos mono-. bi- y tri-dentados. La afinidad para estos grupos quelantes es reflejada en la constante de estabilidad para complejos metal-ligante 1:1. Esto muestra que muchos de los componentes de la dieta son quelantes del aluminio y pueden hacerlo ingresar al cuerpo. Por eso se explica la elevación en la absorción de aluminio cuando se usa ácido cítrico o jugo de naranja por un factor de 50 a 10 respectivamente[82].

2.2 EFECTOS BIOQUIMICOS Y NEUROTOXICOLOGICOS

2.2.1 EFECTOS A NIVEL DE MEMBRANA

El Aluminio interfiere con los enlaces de los neurotransmisores a los sitios receptores. El Aluminio bloquea la alta afinidad para formar enlaces, y en la absorción del ácido gamma-aminobutírico (GABA), glicina y glutamato en sinaptosomas de conejo. En los sinaptosomas de ratas se observó que al Al^{+3} inhibe la ATPasa dependiente de Na^{+}-K^{+} y Mg^{+2}. En experimentos "in-vitro" con preparaciones de músculo liso-gástrico humano muestra la inhibición de la absorción de Ca^{+2} y los enlaces de acetilcolina por efecto de Aluminio $^{+3}$.

El Al^{+3} además se enlaza directamente a la cabeza de los grupos fosfóricos (forma complejos estables) en las membranas fosfolipídicas, influye así en la fluidez de la membrana, lo cual en su momento puede influir en la movilidad de la proteína (receptor) y su actividad. Más aún, el Aluminio puede alcanzar áreas específicas del cerebro en la peroxidación de lípidos, también causará modificación en los lípidos de las membranas basales, elevando la alteración de las proteínas de membrana.

2.2.2 EFECTOS CITOPLASMATICOS

2.2.2.1 Ca^{+2} y el Segundo Mensajero

La intoxicación por Aluminio puede ser acompañado por incrementos en el Ca^{+2} citoplasmático. Las cantidades incrementadas de ambos. Ca^{+2} y Al^{+3} fueron encontradas en la columna vertebral de pacientes de la enfermedad de Guam y enfermedad de Kii ALS-PD. usando técnicas de activación de neutrones.

Las sales de Al^{+3} inyectadas intracranealmente producen encefalopatía experimental. En asociación con la encefalopatía se halla un incremento progresivo en la cantidad de Ca^{+2} en tejidos de conejos y ratas , y la elevación correlaciona bién con el anormal comportamiento motor y progresivo. Observaciones de las funciones electro-fisiológicas que dependen del Ca^{+2} y de su regulación intracelular muestran que el Al^{+3} es un agente involucrado en la ruptura de estas funciones electro-fisiológicas que dependen de Ca^{+2} y de la regulación intracelular por este ión: lo último es una función de la actividad de la "bomba de Calcio" ATPasa Ca^{+2}/Mg^{+2}, la cual es

modulada/regulada por la actividad de calmodulina y es inhibida por la proporción entre Aluminio y Calmodulina de 3:1. La Calmodulina puede enlazarse a 4 equivalentes de Al^{+3} con la concomitante pérdida de la actividad 3'.5'-fosfodiesterasa nucleótida cíclica. La pérdida de la actividad es paralela a los cambios conformacionales debido a la incorporación de Al^{+3}. La reducción de la actividad de la fosfodiesterasa acompañada por la Encefalopatía por Al fue observada en el tejido de hipocampo de conejo. La actividad enzimática decrece desde Km = 0.019 pM, al comienzo hasta 0.053 pM en el final de la encefalopatía. la calmodulina es el mejor receptor citoplasmático de Ca^{+2} en los eucariotes. en señales mediadas por Ca^{+2} como segundo mensajero. controlando la actividad de Adenilato Ciclasa y 3'.5'-fosfodiesterasa nucleótida cíclica. La Calmodulina esta muy implicada en la actividad Kinasa. la interacción con tubulina y con actina. Todos se encuentran involucrados en la regulación del citoesqueleto.

Conociendo el rol central de la Cal-

modulina en la regulación de las funciones celulares y el flujo de Ca^{+2}. la inactivación de la Calmodulina activada por Al^{+3} puede tener efectos letales en las células.

2.2.2.2 CITOESQUELETO

La generación de Enredados Neurofibrilares es un producto importante de la Neurotoxicidad inducida por Al^{+3}. Las sales solubles de Aluminio aplicadas intra-cranealmente o sistémicamente. induce enlaces densos de filamentos de 10 nm. en varias clases de neuronas. incluyendo células piramidales largas de la neo y de la corteza piriforme. y las células de la parte anterior de la columna vertebral. Estos filamentos de 10 nm parecen estar compuestos de neurofilamentos. En los enredados inducidos por Aluminio por el uso de reacciones neuroquímicas. han sido detectados epitopos que indican hiperfosforilación. Generalmente la fosforilación de neurofilamentos de proteínas ocurre en las partes más distantes del axón. a partir de esto se ha hipotetizado que la acumulación de neuro-

filamentos en el soma es debido al daño del mecanismo de transporte somato-fugal.

Los enredados de neurofibrillas inducidas por Aluminio en el laboratorio en animales (conejos) son morfológicamente diferentes de las neurofibrillas de Alzheimer. Las inducidas por Aluminio consisten en filamentos de 10 nm. mientras que en las muertes por enfermedad de Alzheimer están compuestas por pares de filamentos en configuración helicoidal de 10 nm (PHFs).

El origen y la composición química de PHFs ha sido trazada. se ha propuesto para ser modificada por la de las proteínas del citoesqueleto. Empleando técnicas inmuno-cito-químicas han sido identificados epítopos para neurofilamentos, proteínas asociadas a microtúbulos (MAP2), proteínas tau y vimentina. en muestras de enredados de Alzheimer. Mas aún. un único sitio antigénico para alcanzar el anticuerpo PHF es parte de los enredados de Alzheimer: este anticuerpo también reacciona con los cuerpos de Pick y los enredados fibrilares encontrados en la parálisis supernuclear, pero estos no reaccionan con las

proteínas neuronales normales.

Las fibras tipo Alzheimer encontrados en la perikarya además reacciona inmunocitoquimicamente con anticuerpos monoclonales en contraste con los epitopos fosforilados de los neurofilamentos. mientras que los epitopos en PHFs humanos son diferentes de aquellos inducidos en tejido neuronal de conejo por Aluminio.

El análisis de la secuencia de aminoácidos de los amiloides cerebrales purificados y enredados neurofibrilares purificados revelan que ambas son homólogas. y ha sido sugerida un origen neuronal del amiloide cerebral.

2.2.3 EFECTOS NUCLEARES

2.2.3.1 INTERACCIONES CON A.D.N.

El núcleo es el sitio de mayor acumulación de Aluminio en el cerebro de animales susceptibles y cerebros de los que padecen la enfermedad de Alzheimer. En corteza humana control, aproximadamente el 90% del Aluminio en el tejido se encuentra en el compartimiento nuclear, y el 80% del Aluminio en el tejido, de animales sensibles al Aluminio (conejo, gato),

mientras que únicamente 20 - 30% del Aluminio presente en los tejidos es encontrado en el núcleo de animales resistentes a Aluminio (ratas). Se han estudiado los efectos "in-vitro" del Aluminio en los procesos nucleares y el A.D.N. Se observa una reducción del 50% en la accesibilidad a la plantilla de cromatina no condensada de R.N.A. polimerasa. La inhibición de los cromosomas politénicos se obtiene en respuesta a Ecdysona (hormona esteroidea). Además causa un 34% de disminución en el cambio de cromátides hermanas en linfocitos cultivados. y ello causa un incremento en la síntesis de D.N.A. no programado (reparación de D.N.A.). La inhibición de la ribosilación por ADP fue observado "in-vitro" e "in-vivo" (fosforribosilación).

Los efectos del Aluminio en la transcripción "in-vivo" fue examinado. El R.N.A. y R.N.A. poli(A), que fueron obtenidos de cerebro total de conejos, a partir de animales que no fueron tratados y que fueron tratados en varias etapas de la encefalopatía fue determinada. El R.N.A. total obtenido no fue afectado. Aunque se desarrolló un incremento progra-

mado en el R.N.A. total en cerca de 45 días post-parto en controles normales, que estuvo inhibida en los animales tratados con Aluminio. En los animales tratados con Aluminio el R.N.A. poli(A) se incrementó considerablemente cerca del período asintomático, pero decrece en las etapas tardías de la Encefalopatía Inducida por Aluminio.

La obtención de Calmodulina se redujo en 30% dentro de las 24 horas de iniciado el tratamiento de Aluminio y se mantuvo así a través de las etapas asintomática de la encefalopatía.

El descenso en Calmodulina y mR.N.A. asociado con la enfermedad de Alzheimer's parece paralelo a aquella observada en la encefalopatía inducida por Aluminio.

2.2.3.2 INTERACCIONES DE CROMATINA-HISTONA

En la enfermedad de Alzheimer que afecta la corteza cerebral se da un cambio a una mayor condensación, que cuando se compara con los tejidos control ó a aquellos logrados a partir de encefalopatía de diálisis, demencia multi-infarto u otras enfermedades degenerativas, no Alzheimeri-

cas. La condensación fue detectada por completo con ultrasonido y centrifugación diferencial del volumen de cromatina y con digestión de los núcleos de la corteza central por nucleasa de micrococo. Estudiando los nucleosomas revelados durante la digestión por nucleasa de micrococo del D.N.A. de la corteza de Alzheimer, un incremento en la histona unida H1* fue observada. Mas aún, cuando los enlaces de las histonas a D.N.A. fue medido por su rendimiento a los incrementos de la concentración de sales. el D.N.A. nuclear afectado de Alzheimer muestra un marcado aumento en la afinidad de sus enlaces a histonas comparadas al control. El enlace Al-histona ha sido estudiada en detalle "in-vitro". Exponiendo el núcleo a concentraciones incrementadas de sales y analizando las histonas eluidas por electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) resultó en patrones de elución características que fueron rápidamente cuantificadas. Comparando los resultados de la corteza de Alzheimer y las cortezas control, revelaron un efecto diferencial de la elución de sales sobre las histonas,

H1 y H1*. Ambas histonas fueron expuestas a bajas concentraciones de sal (eluídas), en nucleos control, mientras que aquellos nucleos de tejido de Alzheimer requerían concentraciones de sales considerablemente altas. Cuando los núcleos fueron pre-tratados con 30 átomos de Al [iones de Al^{+3}] por nucleosoma, el patrón de elución de histona marcó aquellos núcleos de tejidos de Alzheimer.

2.2.3.3 EXPRESION DEL GEN

Uno de los mecanismos de control de la expresión del gen en eucariotes involucra el mantenimiento de una estructura cromática competente transcripcionalmente. Durante la diferenciación de células específicas, regiones del gen activas parecen ser mantenidas en un estado abier-to, el acceso eucromático a sistemas de R.N.A. polimerasa. El grupo de histonas H1 enlazantes tiene el potencial para conden-sar D.N.A. a un estado altamente compacta-do, no transcribibles. El locus del gen activo parece ser deficiente en histonas enlazantes. Consecuentemente, alguna modificación en la interacción del enlace

histona-A.D.N. puede ser expresado en la manifestación del gen alterado[82].

2.3 ALUMINIO EN LA ENFERMEDAD HUMANA: ENFERMEDADES, FORMAS DE ACUMULACION Y EXCRECION

2.3.1 ENFERMEDADES QUE SE ASOCIAN CON LA ACUMULACION DE ALUMINIO

El fenómeno de concentración intralisosómico del aluminio es realmente benéfico cuando tiene lugar a nivel de las células renales, ya que permite que el organismo se desprenda rápidamente de este elemento y tenga lugar su excreción. Sin embargo cuando este fenómeno tiene lugar en otras células cuya situación anatómica no permite la excreción, puede ser nocivo, ya que el aluminio se acumulara progresivamente hasta formar depósitos voluminosos incompatibles con el buen funcionamiento o la supervivencia de las células. Cuando, además la variedad celular afectada no se renueva o lo hace escasamente, como en el caso de las células cerebrales o las células cardiacas, el resultado puede ser una destrucción del órgano[75].

El aluminio sistémico (en sangre) induce un número de efectos tóxicos. El aluminio está

implicado en la Encefalopatía por Diálisis (DES). donde los disturbios neuronales se han unido a las altas concentraciones de aluminio en la materia gris. para concentraciones elevadas persistentes en sangre. Además la incidencia de encefalopatía se reporta en pacientes urémicos que no reciben diálisis, pero se les administraba altas concentraciones de geles de aluminio. Los pacientes que están en diálisis comúnmente presentan osteodistrofia con un nivel de 100-200 µg/l de aluminio en sangre (control = 5 µg/l). En osteomalacia el aluminio es depositado en zonas de crecimiento del hueso, sustituyendo al calcio. El nivel trabecular de aluminio es de 245-527 mg/kg obtenidos por biopsias y es asintomático.

También se ha reportado anemia microcítica en pacientes en hemodiálisis con niveles altos de aluminio en sangre.

Aluminio ha sido implicado como agente causal de la Enfermedad Motora Neuronal Atípica (AMND). También su toxicidad se ha unido a la exposición al aluminio industrial (soldadura autógena), donde parece desarrolla una AMND progresiva.

La enfermedad más corriente asociada al aluminio es la Demencia Senil de Tipo Alzheimer

(SDAT). Esto se ha detectado en muestras de tejido de cerebro de diferentes regiones del globo: Norteamérica, Inglaterra Francia, Alemania, Australia, y Japón, usando cuatro técnicas analíticas diferentes. Concentraciones elevadas de aluminio también fueron observadas en Enfermedades Neurodegenerativas asociadas con degeneración neurofibrilar tipo Alzheimer, en enfermedades tales como el Sindrome de Down, la Demencia Parkinsoniana y Complejo Amiotrófico Lateral de Guam, y la enfermedad de Kii de la península de Japón[82].

2.3.2 FORMAS DE ACUMULACION DE ALUMINIO

Se han encontrado altas concentraciones de aluminio en tejidos de cerebro, SDAT, intracelularmente en estructuras cromatinicas y DNA, válido también para la encefalopatia inducida por aluminio. También se asocia con enredados neurofibrilares y ferritina cerebral. Del mismo modo asociado con silicio en las partes centrales de las placas neuriticas[82].

Se han encontrado altas concentraciones de aluminio en algunas cardiomiopatias. El análisis quimico de estos depósitos por microsonda de Castaino demuestra que están formados por alta concentración de aluminio asociado a

fósforo.

Este tipo de depósitos tambien se encuentran en el hígado, aunque las concentraciones halladas en los lisosomas de los hepatocitos son altas, raramente afectan las funciones del hígado porque estas células son capaces de dividirse y regenerarse cuando son destruidos, además de eliminar por vía biliar los excrementos que han concentrado.

La glándula paratiroides, junto con el hígado son los órganos donde se han localizado los depósitos más importantes, sin embargo las células paratiroideas no presentan una anomalía funcional: aún en insuficiencia renal o diálisis crónica con intoxicación por aluminio.

Sobre la médula ósea, el macrófago contiene un gran número de lisosomas de intensa actividad fosfatásica, esto produce una sobrecarga de aluminio sobre una célula fundamental en el metabolismo del hierro, originando anemias.

Finalmente la microscopia iónica permite ver que el aluminio esta concentrado a nivel de los frentes de calcificación, originando una especial descalcificación de los huesos, asociada a dolores a veces violentos y a fracturas espontáneas, generalmente ligada al agua con el que se dializa a estos enfermos. Los huesos

presentan una gran disminución del contenido de calcio y un claro aumento del contenido en aluminio[75].

2.3.3 EXCRECION DE ALUMINIO

La eliminación natural del aluminio es la vía renal. El túbulo proximal reabsorbe gran cantidad de agua y electrolitos, contiene un gran número de lisosomas con gran contenido de fosfatas ácidas que concentran el aluminio haciéndole insoluble. Esto explica que el riñón sea el órgano que más rápidamente concentra aluminio. No obstante, aunque el nefrón haya concentrado aluminio, puede desprenderse de él con facilidad: cuando los lisosomas han concentrado aluminio en forma insoluble, pasan a la luz del nefrón, liberando los precipitados de aluminio (exocitosis), que pueden eliminarse con el caudal urinario en forma de microparticulas submicroscópicas[75].

2.3.4 REPORTES PUNTUALES DE TOXICIDAD DEL ALUMINIO

EL CANCER DE VEJIGA EN LA INDUSTRIA DEL ALUMINIO

El cancer de vejiga es inusualmente alta en los trabajadores de la fundición. Un estudio epidemiológico muestra que los trabajadores de la provincia de Quebec, Montreal, Canadá, que utilizan el proceso de reducción de Soderberg, están en alto riesgo para contraer el Cancer de Vejiga. La exposición a Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos, del cual el Benzopireno (BaP) sirvió como indicador, parece ser el factor causal: El riesgo relativo fue evaluado en trabajadores de 12 a 38 años con un equivalente a 20 o más años de exposición a BaP. El humo del cigarro contribuyó significativamente a la aparición de cancer de vejiga en la población estudiada. Hubo un efecto sinérgico cuando fueron combinados el humo de cigarro y exposición a BaP. Se concluye que el cancer de vejiga esta asociado con la fundición de aluminio (principalmente con el proceso de Soderberg) [1].

LAS REACCIONES CUTANEAS A ALUMINIO EN VACUNAS: UN PROBLEMA EVITABLE.

Existe una persistente reacción, y es una manifestación local engorrosa debido al adsorbente de vacunas, -compuestos de aluminio-, los cuales se presentan como prurito, eczema, hiperpigmentación, o formación de granuloma en el sitio de la vacunación. Una persistente reacción a la vacunación sugiere hipersensibilidad al aluminio, y puede ser confirmado por evaluaciones de parche. Aunque los tests de parche sólamente con aluminio metálico no es tan sensible como el uso de sales de aluminio, y no puede excluirse la posibilidad de reacciones a los preserventes tales como thimerosal. Muchos fabricantes de las vacunas de tétanos o difteria usan toxoides adsorbidos en aluminio (Evans Medical, Merieux UK, y Laboratorios Regent) pero la vacuna triple DPT, la vacuna del tétano y la vacuna "Difteria y Tétanos" (no difteria sola) estan disponibles en otras presentaciones o de distintos adsorbentes[8].

PARTE EXPERIMENTAL

III. MATERIAL Y METODO

3.1 MUESTRA DE ESTUDIO

Las muestras (30) se obtuvieron de cadáveres de individuos cuya causa de muerte fueron accidente automovilístico y muerte natural, en la Morgue Central de Lima, Perú, durante el período Enero-Marzo de 1993.

Durante el proceso de autopsia se solicitó la extracción de parte de la corteza frontal de cerebro, principalmente materia gris, debido a que el aluminio se acumula en mayor porcentaje en dicha materia.

La muestra fue tomada mediante el uso de pinzas y bisturis quirúrgicos, siendo colocado sobre placas petri de P.V.P. para ser congelados inmediatamente, cada una de las muestras fue acompañado de su respectivo número de necropsia, gracias a los cuales se solicitaron los datos mencionados en la tabla de resultados. Las placas petri habían sido previamente lavadas y enjuagadas con solución de EDTA $_{sat.}$ Luego se procedió a pesar las cortezas de cerebro obteniendo el intervalo de 30 a 50 g, a continuación se colocaron sobre placas petri

de vidrio. El tejido fue secado a 105 - 110°C. por aproximadamente 8 horas. y posteriormente a 160 - 165°C por aproximadamente 16 horas continuas.

Terminado el período de deshidratación se conservaron en un desecador de vidrio, a la espera de las demás muestras.

3.2 REACTIVOS, MATERIALES E INSTRUMENTOS

REACTIVOS

- Acido clorhídrico Q.P.
- Acido nítrico Q.P.
- Agua bidestilada.
- Acido Etilén Diamino Tetraacético disódico (EDTA), p.a.
- Peróxido de hidrógeno (30 volúmenes) p.a.
- Tripropilamina (TPA) Q.P.
- Solución stock de aluminio 1000 ppm.

MATERIALES

- Placas petri (vidrio y P.V.P.) ϕ = 125 mm
- Frascos para reactivos 500, 1000 ml
- Fiolas de 25, 50, 100, 250 y 500 ml.
- Cuchillos y bisturís de acero inoxidable.
- Crisoles 00.
- Beakers de 100 ml.
- Desecador.

- Pipetas de 5 y 10 ml.
- Bombillas de goma.
- Lápiz marcador de vidrio.
- Recipientes de polietileno. tapa hermética

INSTRUMENTOS

- Cámara frigorífica marca REDSA.
- Balanza analítica OHAUS. sensibilidad 0.1 mg
- Estufa MEMMERT. modelo 270.
- Cocinilla eléctrica CITECIL. con controlador de temperatura.
- Horno Mufla marca TERMOLYNE 1500 furnace.
- Molino de martillo.
- Espectrofotómetro de Absorción Atómica modelo 2280. Perkin-Elmer. con lámpara de cátodo hueco para aluminio

3.3 TECNICA OPERATORIA DEL ANALISIS DE ALUMINIO

3.3.1 DESTRUCCION DE LA MATERIA ORGANICA

Luego del secado. el cerebro fue molido hasta polvo fino (malla # 20). haciendo uso de un molino de martillos (de acero). no se efectuó separación alguna de la materia grasa (la técnica así lo recomendaba).

10 gramos de la muestra en polvo fue incinerada directamente sobre beakers de 100 ml por 30 horas a 550°C. hasta obtener cenizas blancas o ligeramente grises (se ayudó este proceso con la adición de H_2O_2 Q.P.).

Con la finalidad de minimizar errores en la determinación por fluctuaciones por temperatura cada lote de muestras se acompañó de su blanco de incineración (beaker de 100 ml).

3.3.2 EXTRACCION SELECTIVA

El aluminio contenido en las cenizas fue extraído selectivamente con 10 ml de solución saturada de EDTA-Na_2 (debido a que la constante de formación del complejo entre EDTA y Al, log de la

constante de formación= 16.13)[40]. La extracción dura aproximadamente 4 horas: el extracto y los remanentes de los sucesivos enjuagues se recibieron en una fiola de 25 ml (volumen al cual fue enrasado finalmente). Esta solución es la que se lleva al espectrofotómetro para su determinación.

La totalidad de la extracción del Aluminio del tejido por parte del EDTA-Na_2 fue verificada por la incineración y cuantiticación repetida de muestras. obteniéndose repetitividad en las lecturas.

Durante los ensayos previos se trabajaron algunas pruebas sobre crisoles de porcelana. a la misma temperatura y semejante periodo de tiempo. encontrándose que el material que constituye al crisol liberaba cantidades altas del metal manifestado en altísimas lecturas de absorbancia. Esta cantidad incrementa mucho más cuando se utiliza digestión ácida, sea HCl p.a. ó HNO_3 p.a. por la disolución de los silicatos de la porcelana. Descartamos terminantemente su uso

Todos los contenedores y envases

utilizados. sean de vidrio o plástico fueron pre-enjuagados con solución de EDTA-Na_2 durante toda la noche. preveniendo así la contaminación proveniente del aqua de lavado y ambiente.

3.3.3 DETERINACION ESPECTROFOTOMETRICA

Las muestras ensayadas se analizaron en sesiones distintas. en cada sesión de lectura se trabajó la curva de calibración (estándares y blanco de reactivos) mientras que cada una de las muestras se procesaron por triplicado.

Las determinaciones de aluminio fueron desarrolladas con un espectrofotómetro 2280 Perkin-Elmer. equipado con un quemador de óxido nitroso-acetileno. y un corrector regresivo (BACKGROUND) calibrado a 309.3 nm. La muestra se inyectaba mediante un flujo continuo y semiautomático.

Se trabajo la adición de estándar interno para verificar el porcentaje de recuperación. obteniendo un promedio de recuperación de 99% en los ensayos realizados.

Todas los valores de lecturas se

encontraron dentro de la linearidad de la curva. en ningún caso se extrapoló, efectúandose si las diluciones que fueran necesarias hasta obtener la concentración ideal, y la concentración en la muestra total (desecada) se halló multiplicando por el respectivo **factor de dilución.**

PARAMETROS INSTRUMENTALES

El Espectrofotómetro de Absorción Atómica 2280 Perkin-Elmer , requiere de varias condiciones para su mejor funcionamiento. esto se indica en la tabla siquiente:

CONDICIONES	METALES
	Aluminio
Longitud de onda	309.3 nm.
Slit	0.70 nm
Cabezal	10.0 cm/1 slot
Flujo Ox/fuel	40/70 máxima sensibilidad
Posición de cabezal	0°C

CALCULOS

Para los cálculos del contenido de aluminio en tejido cerebral hemos utili-

zado el método del Factor de calibración. (f.c.).

$$f.c. = \frac{C_{St}}{Abs_{St}}$$

$$C_m = f.c.\ Abs._m$$

Donde:

f.c. = factor de calibración.

C_{St} = concentración del estándar del respectivo analito.

Abs_{St} = absorbancia del estándar respectivo.

Abs_m = absorbancia del analito en la muestra.

C_m = concentración del metal presente en la tra analizada.

ANALISIS DE ALUMINIO POR ABSORCION ATOMICA

Utilizamos para esta cuantificación la ciencia de Espectroscopía Atómica, trabajando con la técnica analítica de absorción atómica, empleando para ello el Espectrofotómetro 2280 Perkin-Elmer .

FUNDAMENTO DEL METODO DE ABSORCION ATOMICA

La técnica de absorción atómica se basa en que si la luz de una determinada longitud de onda inside sobre un átomo libre en estado

fundamental. el átomo puede absorber energía y pasa al estado excitado en un proceso conocido como absorción atómica. Este proceso esta ilustrado en la siguiente figura. nótese que la luz que es la fuente de la excitación del átomo de la figura es simplemente una forma especifica de energia.

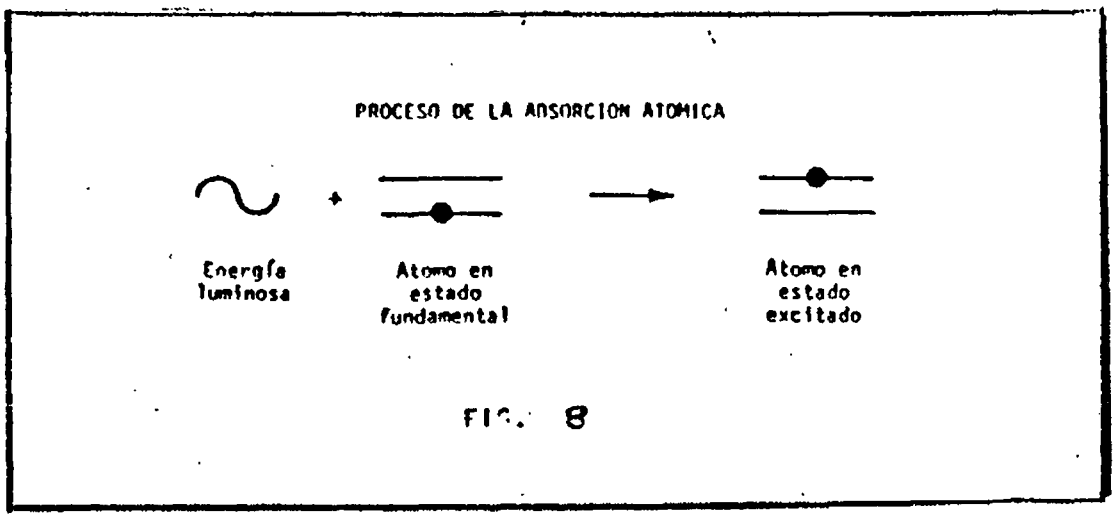


FIG. 8

La característica de interés en las medidas de absorción atómica. es el monto de luz a la longitud de onda resonante. que es absorbida cuando la luz pasa a través de una nube atómica.

EFICACIA RELATIVA DE LA ATOMIZACION

La eficacia de la atomización del cobre se considera generalmente del 100% a la llama de aire-acetileno. Se incorpora dentro de la llama soluciones que contienen aluminio y cobre en las mismas concentraciones. en presencia de aminas. La absorbancia del aluminio y cobre fueron medidas a la longitud

de onda de cada elemento respectivo, la eficacia relativa de atomización del aluminio fue de menos 1 x 10^{-5} con llama de aire-acetileno y estaba entre 0.13 - 0.29 con llama de óxido nitroso-acetileno.

En la presente investigación la concentración de aluminio fue de 5 x 10^{-3} M, siendo de igual orden la de cobre, permitiéndonos de este modo la concentración de cobre determinar la concentración del aluminio.

INFLUENCIA DE IONES EXTRAÑOS EN LA ABSORCION DEL ALUMINIO

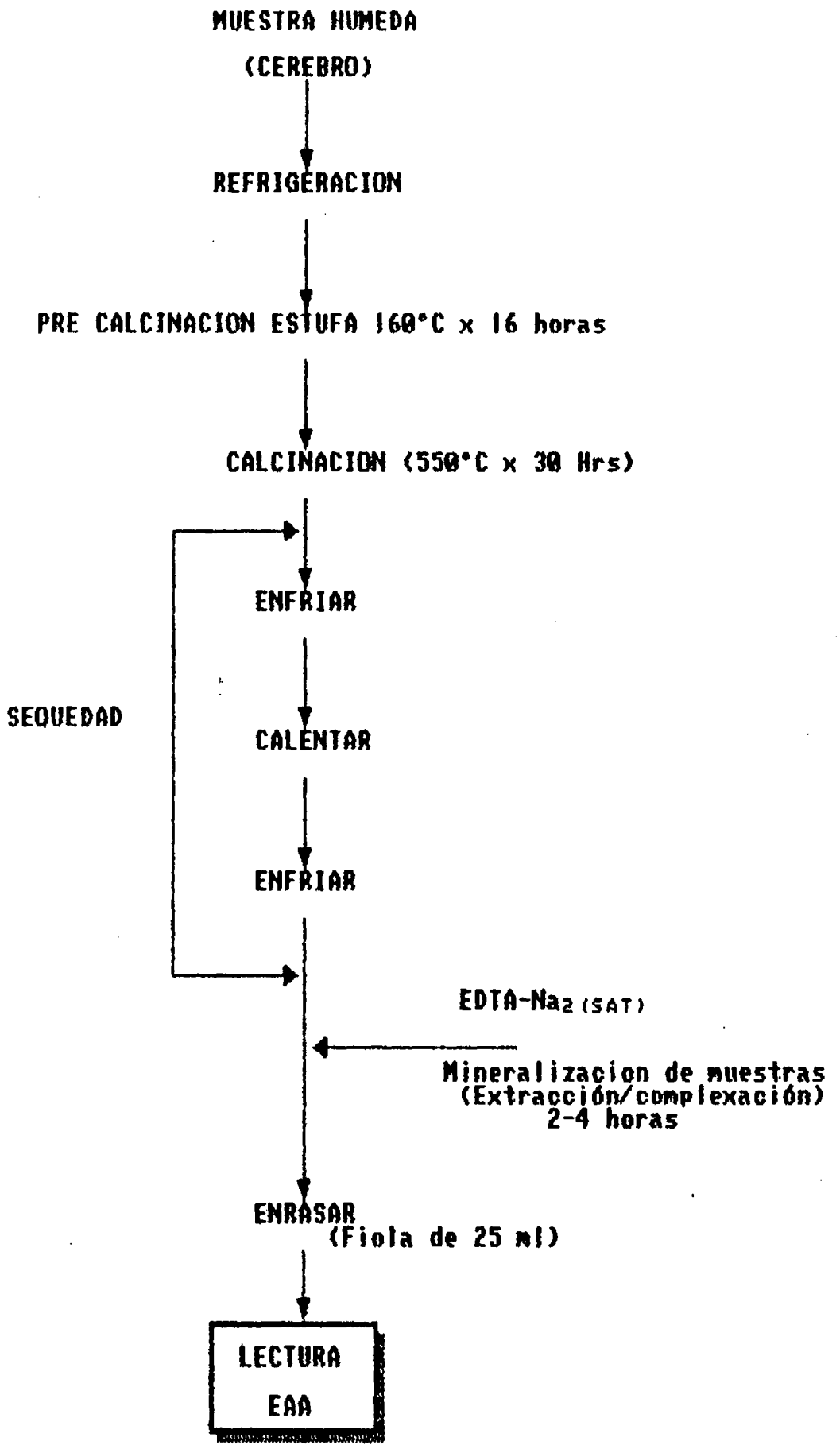
La absorción atómica del aluminio fue interferida por la presencia de calcio, más la tripropilamina favorece la absorción. Fueron medidos las absorciones de solución de 5 x 10^{-2} M de aluminio (III), en medio ácido y TPA 7.5 x 10^{-2}, y cantidades variables de calcio (II). El valor de la absorción del aluminio fue casi constante en presencia de calcio a una concentración menor que la del aluminio.

La influencia de iones tales como Na^{+}, K^{+}, Fe^{+2}, Mg^{+2}, $(HPO_4)^{=}$, $(SO_4)^{=}$, sobre la absorción del aluminio fueron también determi-

nados. La absorción de la solución 5 x 10^{-3} M de Al^{+3} fueron determinadas conteniendo HCl 0.3 M. TPA 7.5 x 10^{-2} M. casi todos los iones. excepto $(HPO_4)^{\equiv}$. cuya concentración fue menor que el de aluminio en presencia de fosfato. y de calcio: el aluminio debe precipitarse bajo la forma de oxinato de aluminio. luego disolverse y analizarse por espectrofotometría de absorción atómica.

DIAGRAMA DE FLUJO

TECNICA OPERATORIA



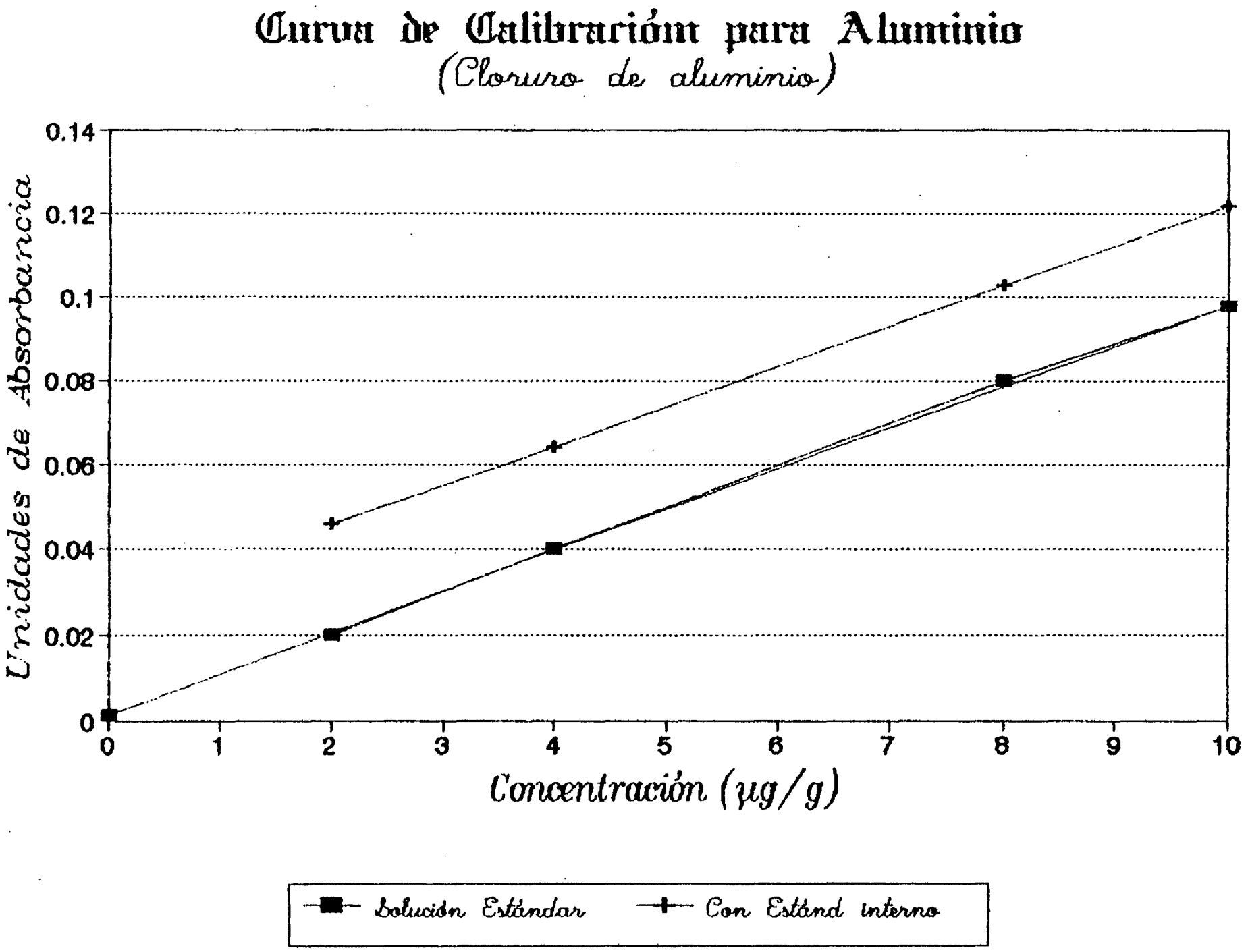


Fig. Nº 8 Linearidad de la curva de calibración, obsérvese la recuperación en la curva obtenida con adición de estándar interno

CUADRO Nº 1

CUADRO GENERAL DE RESULTADOS EN LA DETERMINACION DE ALUMINIO EN CEREBRO. MORGUE CENTRAL, 1993. Muestras 30

Muestra	Edad	Tipo de muerte	Sexo	Lectura (absorbancia)	Concentracion de Al (p.p.m.)
1	32	AA	M	0.028	1.178
2	28	AA	M	0.048	2.020
3	12	AA	M	0.019	0.800
4	47	MN	F	0.077	3.240
5	21	AA	M	0.025	1.050
6	37	AA	M	0.043	1.810
7	44	AA	M	0.050	2.100
8	49	AA	M	0.058	2.440
9	42	AA	M	0.067	2.820
10	39	MN	F	0.072	3.030
11	34	AA	M	0.040	1.680
12	22	AA	M	0.025	1.050
13	21	AA	M	0.017	0.715
14	52	MN	F	0.080	3.370
15	26	AA	F	0.043	1.810
16	28	AA	F	0.041	1.730
17	33	AA	M	0.030	1.260
18	57	AA	M	0.052	2.190
19	40	AA	M	0.058	2.440
20	21	AA	M	0.029	1.220
21	32	AA	M	0.024	1.220
22	41	AA	M	0.038	1.600
23	18	AA	M	0.033	1.390
24	28	AA	F	0.052	2.190
25	48	MN	F	0.058	2.440
26	32	AA	F	0.068	2.850
27	34	AA	M	0.050	2.100
28	31	AA	M	0.039	1.620
29	45	AA	M	0.070	3.000
30	58	MN	M	0.074	3.110

Las concentraciones están referidas a muestra desecada de tejido cerebral (materia gris), no magra.
El valor de Absorbancia es el promedio de las tres lecturas obtenidas para cada muestra.
El estudio se realizó en la ciudad de Lima, Perú y las muestras obtenidas de la Morgue Central, periodo Enero-Marzo, 1993.

Leyenda: AA = Accidente Automovilístico
MN = Muerte Natural (falleció en su hogar)

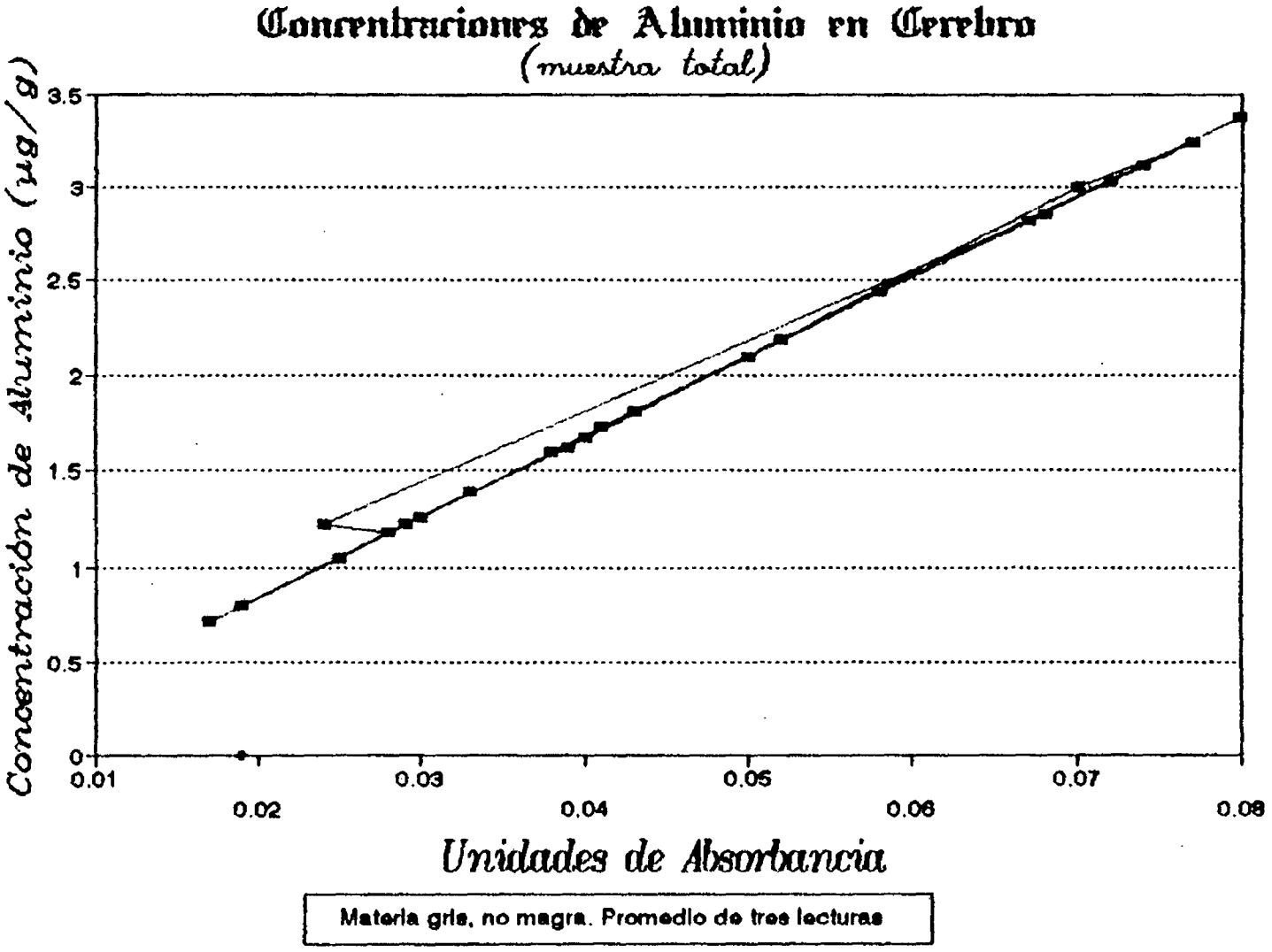


Fig. Nº 9 Linearidad de las determinaciones de aluminio, nos muestra validez de la curva de calibración.

IV. RESULTADOS

CUADRO Nº 2

CUADRO GENERAL DE RESULTADOS EN LA DETERMINACION DE ALUMINIO EN CEREBRO, Morgue Central 1993.

(ordenados según la edad)

Muestra	Edad	Tipo de muerte	Sexo	Lectura (absorbancia)	Concentracion de Al (p.p.m.)
3	12	AA	M	0.019	0.800
23	18	AA	M	0.033	1.390
5	21	AA	M	0.025	1.050
20	21	AA	M	0.029	1.220
13	21	AA	M	0.017	0,715
12	22	AA	M	0.025	1.050
15	26	AA	F	0.043	1.810
16	28	AA	F	0.041	1,730
24	28	AA	F	0,052	2,190
2	28	AA	M	0.048	2.020
28	31	AA	M	0.039	1,620
1	32	AA	M	0.028	1.178
21	32	AA	M	0.024	1.220
26	32	AA	F	0.068	2,850
17	33	AA	M	0.030	1.260
11	34	AA	M	0.040	1.680
27	34	AA	M	0.050	2.100
6	37	AA	M	0.043	1.810
10	39	MN	F	0.072	3.030
19	40	AA	M	0.058	2.440
9	42	AA	M	0,067	2.820
22	41	AA	M	0.038	1.600
7	44	AA	M	0.050	2.100
29	45	AA	M	0.070	3.000
4	47	MN	F	0.077	3.240
25	48	MN	F	0.058	2.440
8	49	AA	M	0.058	2.440
14	52	MN	F	0.080	3.370
18	57	AA	M	0.052	2.190
30	58	MN	M	0.074	3.110

Las concentraciones están referidas a muestra desecada de tejido cerebral (materia gris), no magra.
El valor de Absorbancia es el promedio de las tres lecturas obtenidas para cada muestra.
El estudio se realizó en la ciudad de Lima, Perú y las muestras obtenidas de la Morgue Central, período Enero-Marzo, 1993.

Leyenda: AA = Accidente Automovilístico
MN = Muerte Natural (falleció en su hogar)

CUADRO Nº 3

CONCENTRACION PROMEDIO Y PARAMETROS ESTADISTICOS (en el total de muestras evaluadas)

	Absorbancia	Concentración de Al (p.p.m.)
Media	0,0469	1,9824
$Valor_{min}$	0,0170	0,7250
$Valor_{máx}$	0,0800	3,3700
Desv. Est.	0,0180	0,7534

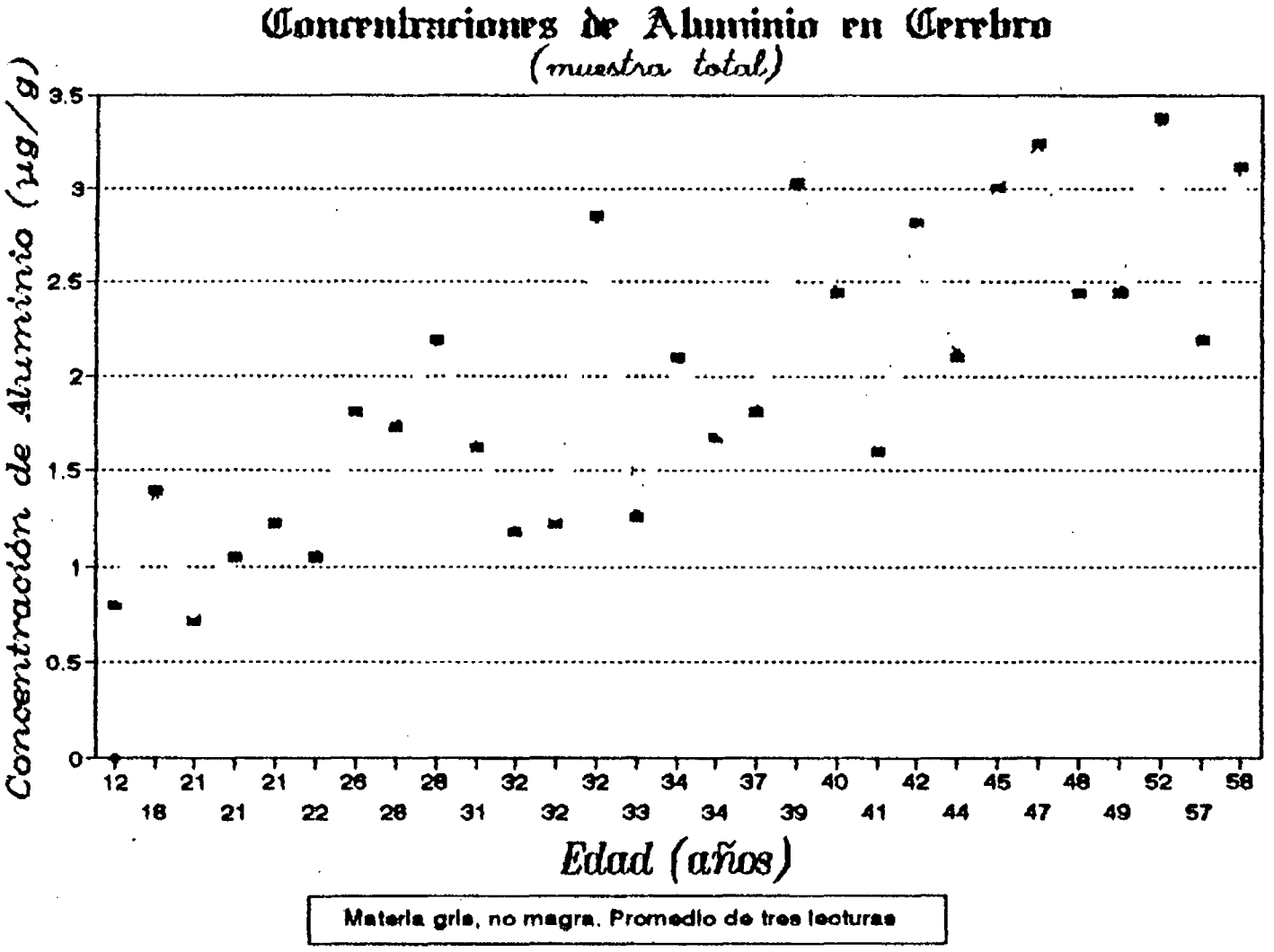


Fig. 10 Variación de la Concentración de aluminio en función de la edad, en el total de muestras (gráfico X,Y)

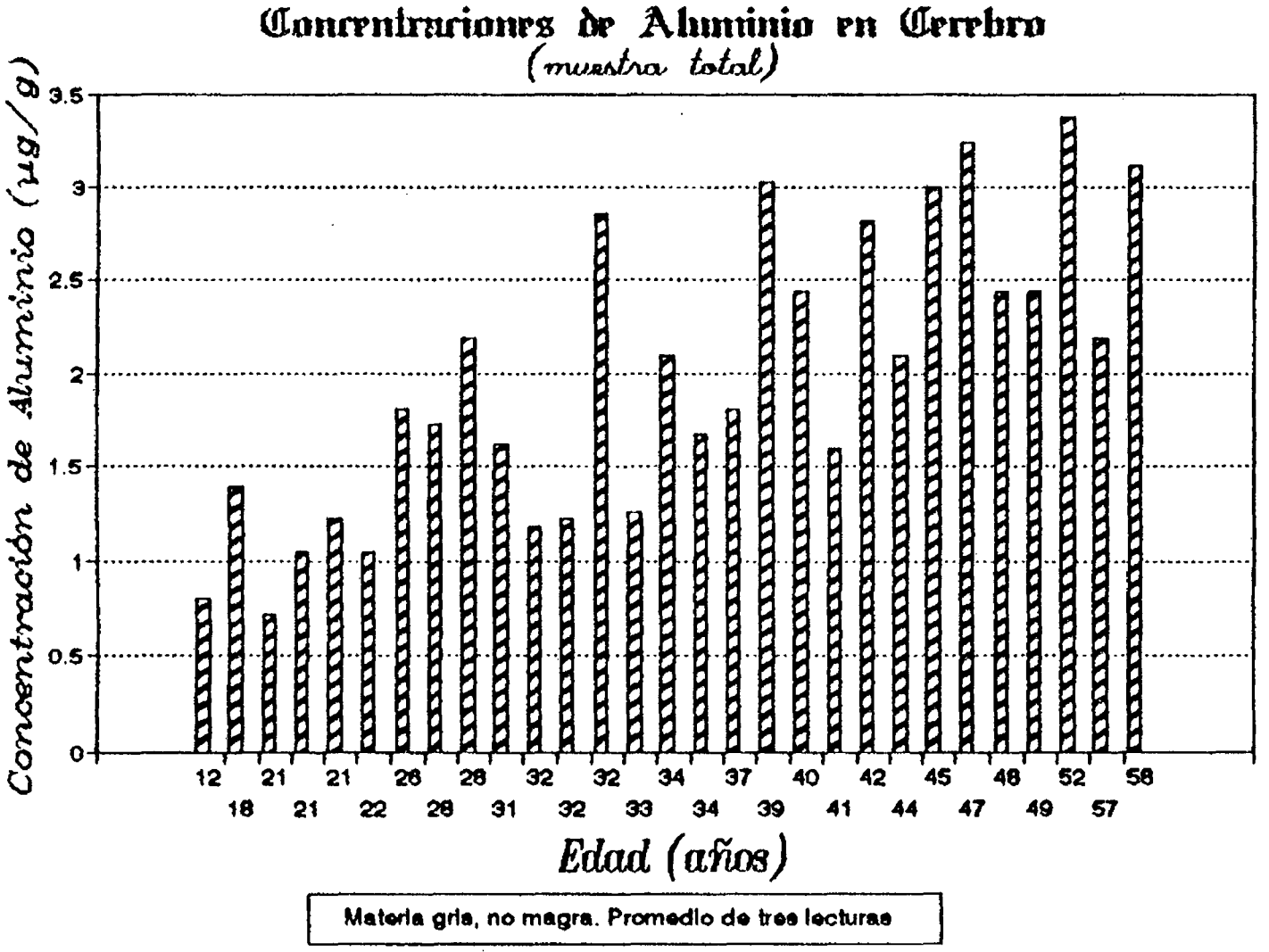


Fig. 10.a Variación de la Concentración de aluminio en función de la edad, en el total de muestras (gráfico en barras)

CUADRO Nº 4

DETERMINACION DE ALUMINIO EN CEREBRO, AGRUPADOS POR SEXO

(SEXO FEMENINO, ordenados según la edad)

Muestra	Edad	Tipo de muerte	Sexo	Lectura (absorbancia)	Concentracion de Al (p.p.m.)
15	26	AA	F	0.043	1.810
16	28	AA	F	0.041	1.730
24	28	AA	F	0.052	2.190
26	32	AA	F	0.068	2.850
10	39	MN	F	0.072	3.030
4	47	MN	F	0.077	3.240
25	48	MN	F	0.058	2.440
14	52	MN	F	0.080	3.370

CUADRO Nº 5

CONCENTRACION PROMEDIO Y PARAMETROS ESTADISTICOS
(en individuos de sexo femenino)

	Absorbancia	Concentración de Al (p.p.m.)
Media	0.0611	2.5825
$Valor_{min}$	0.0410	1.7300
$Valor_{máx}$	0.0800	3.3700
Desv. Est.	0.0173	0.7534

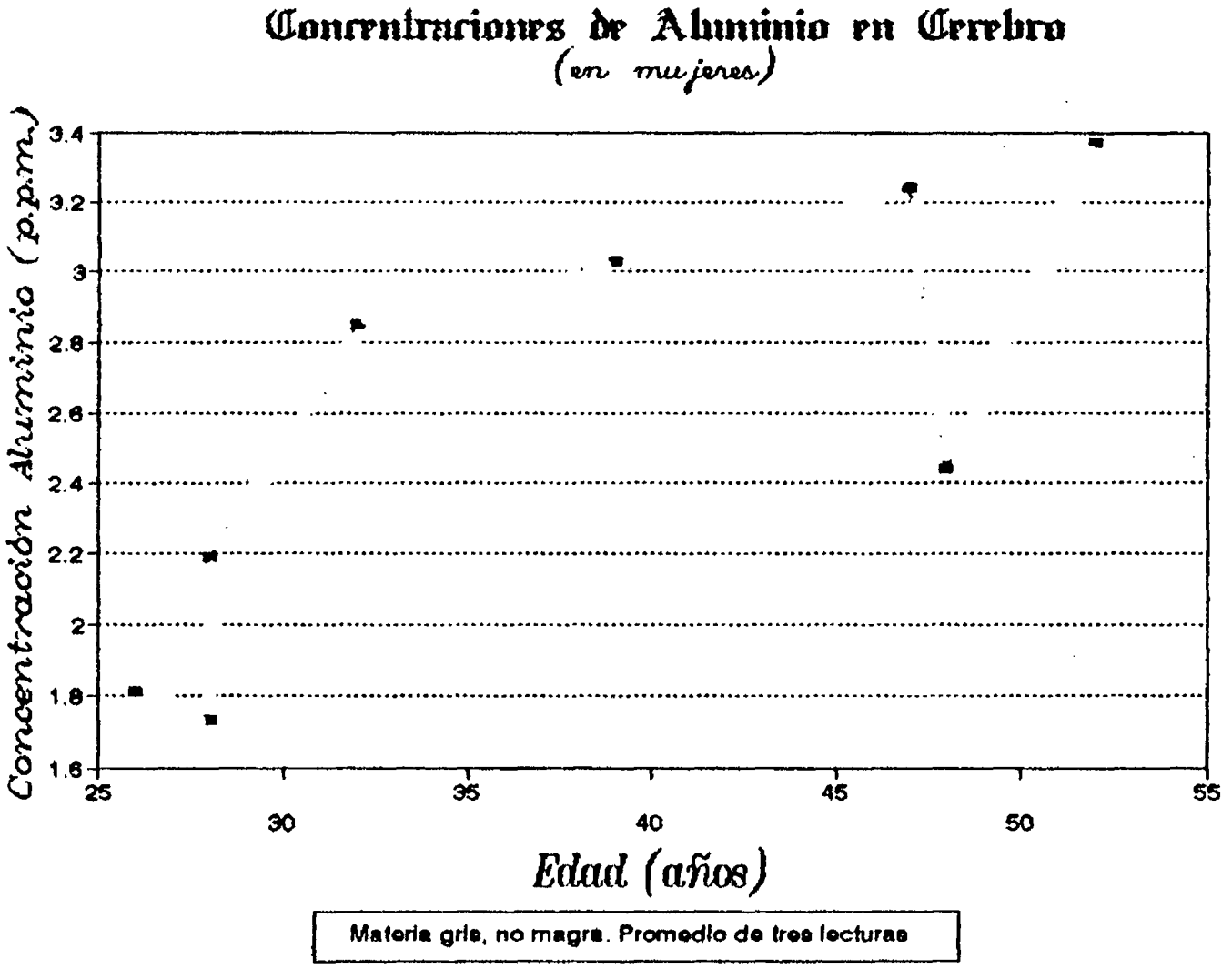


Fig. 11 Variación de la Concentración de Aluminio en función de la Edad, en individuos de sexo femenino (gráfico X,Y)

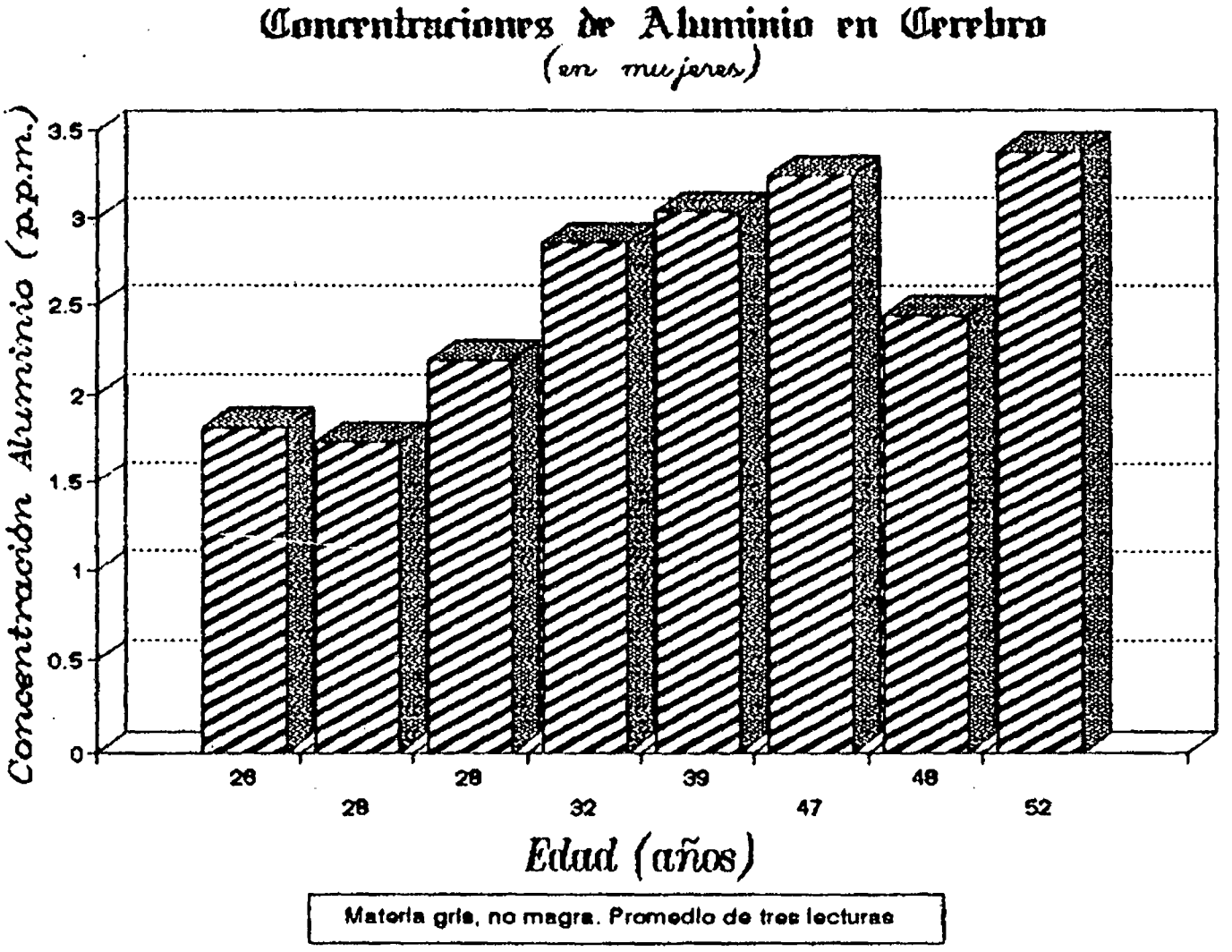


Fig. 11.a Variación de la Concentración de Aluminio en función de la Edad, en individuos de sexo femenino (gráfico en Barras)

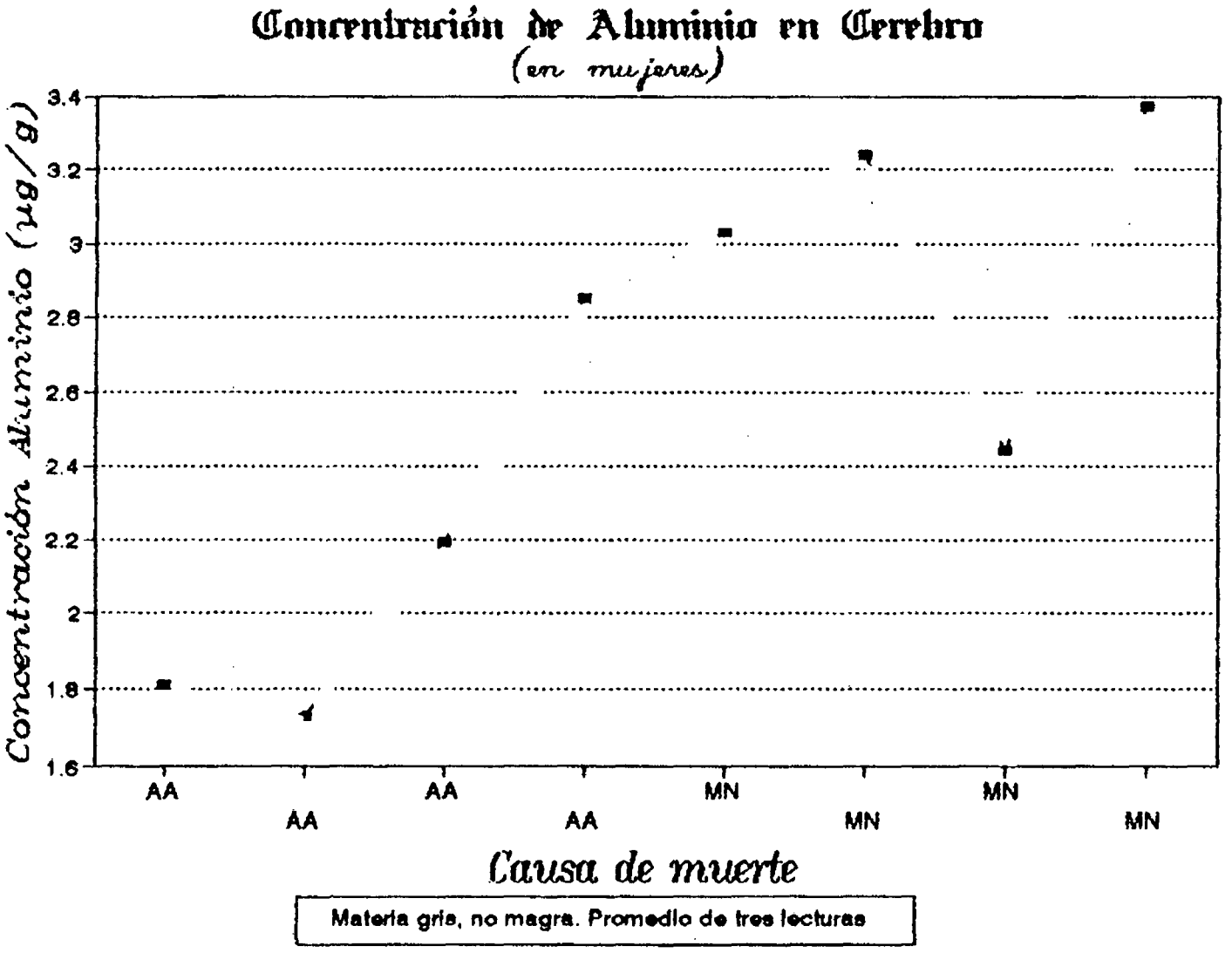


Fig. 12 Variación de la Concentración de Aluminio según la causa de muerte, en individuos de sexo femenino. (gráfico X,Y).

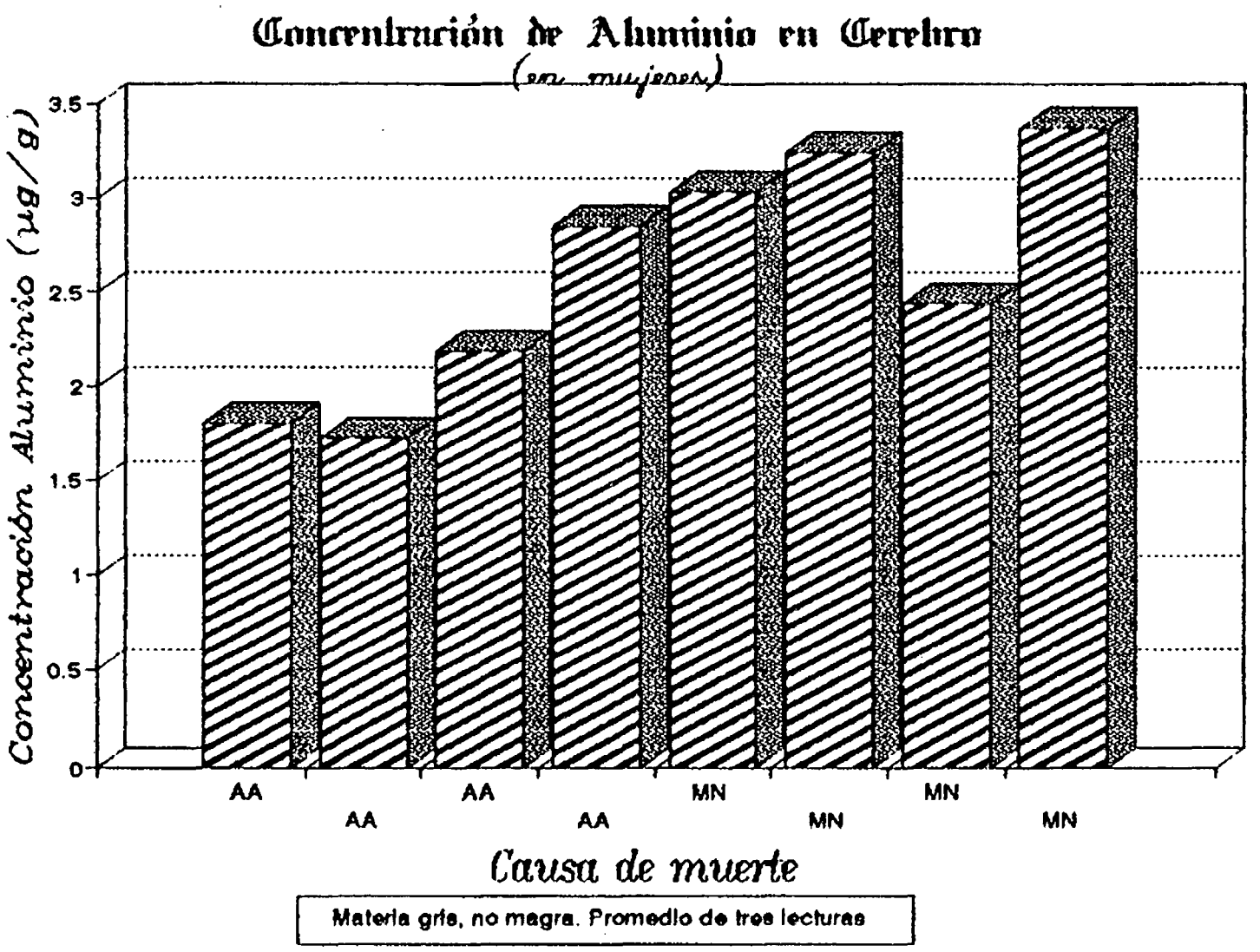


Fig. 12.a Variación de la Concentración de Aluminio según la causa de muerte, en individuos de sexo femenino. (gráfico en barras).

CUADRO Nº 6

DETERMINACION DE ALUMINIO EN CEREBRO, AGRUPADOS POR SEXO

(SEXO MASCULINO, ordenados según la edad)

Muestra	Edad	Tipo de muerte	Sexo	Lectura (absorbancia)	Concentracion de Al (p.p.m.)
3	12	AA	M	0.019	0.800
23	18	AA	M	0.033	1.390
5	21	AA	M	0.025	1.050
20	21	AA	M	0.029	1.220
13	21	AA	M	0.017	0.715
12	22	AA	M	0.025	1.050
2	28	AA	M	0.048	2.020
28	31	AA	M	0.039	1.620
1	32	AA	M	0.028	1.178
21	32	AA	M	0.024	1.220
17	33	AA	M	0.030	1.260
11	34	AA	M	0.040	1.680
27	34	AA	M	0.050	2.100
6	37	AA	M	0.043	1.810
19	40	AA	M	0.058	2.440
9	42	AA	M	0.067	2.820
22	41	AA	M	0.038	1.600
7	44	AA	M	0.050	2.100
29	45	AA	M	0.070	3.000
8	49	AA	M	0.058	2.440
18	57	AA	M	0.052	2.190
30	58	MN	M	0.074	3.110

Las concentraciones están referidas a muestra desecada de tejido cerebral (materia gris), no magra.

El valor de Absorbancia es el promedio de las tres lecturas obtenidas para cada muestra.

El estudio se realizó en la ciudad de Lima, Perú y las muestras obtenidas de la Morgue Central, periodo Enero-Marzo, 1993.

Leyenda: AA = Accidente Automovilistico
MN = Muerte Natural (falleció en su hogar)

CUADRO Nº 7

CONCENTRACION PROMEDIO Y PARAMETROS ESTADISTICOS (en individuos de sexo masculino)

	Absorbancia	Concentración de Al (p.p.m.)
Media	0,0417	1,7642
$Valor_{min}$	0,0170	0,7150
$Valor_{máx}$	0,0740	3,1100
Desv. Est.	0,0160	0,7534

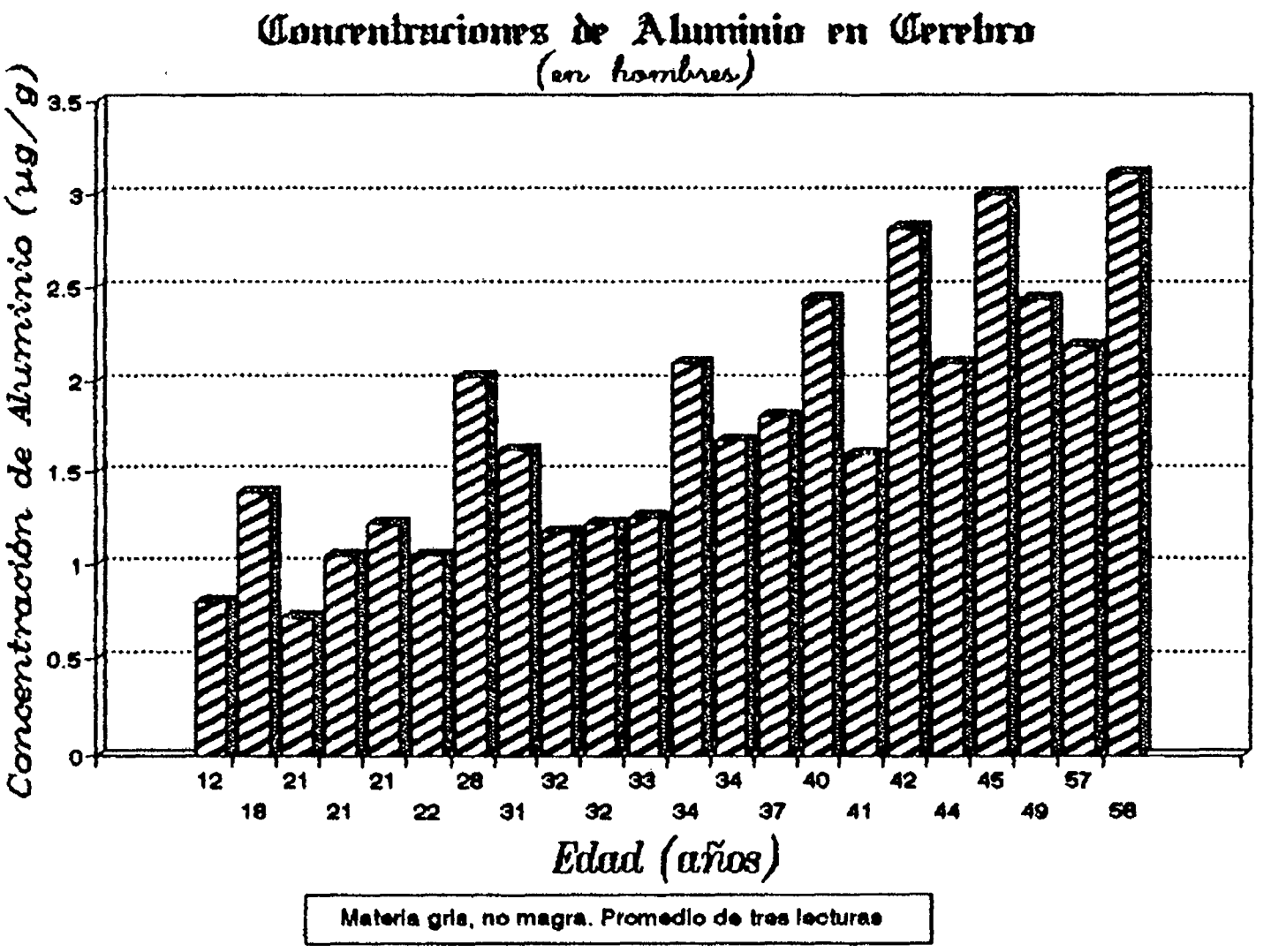


Fig. 13.a Variación de la Concentración de Aluminio en función de la Edad, en individuos del sexo masculino (gráfica en Barras)

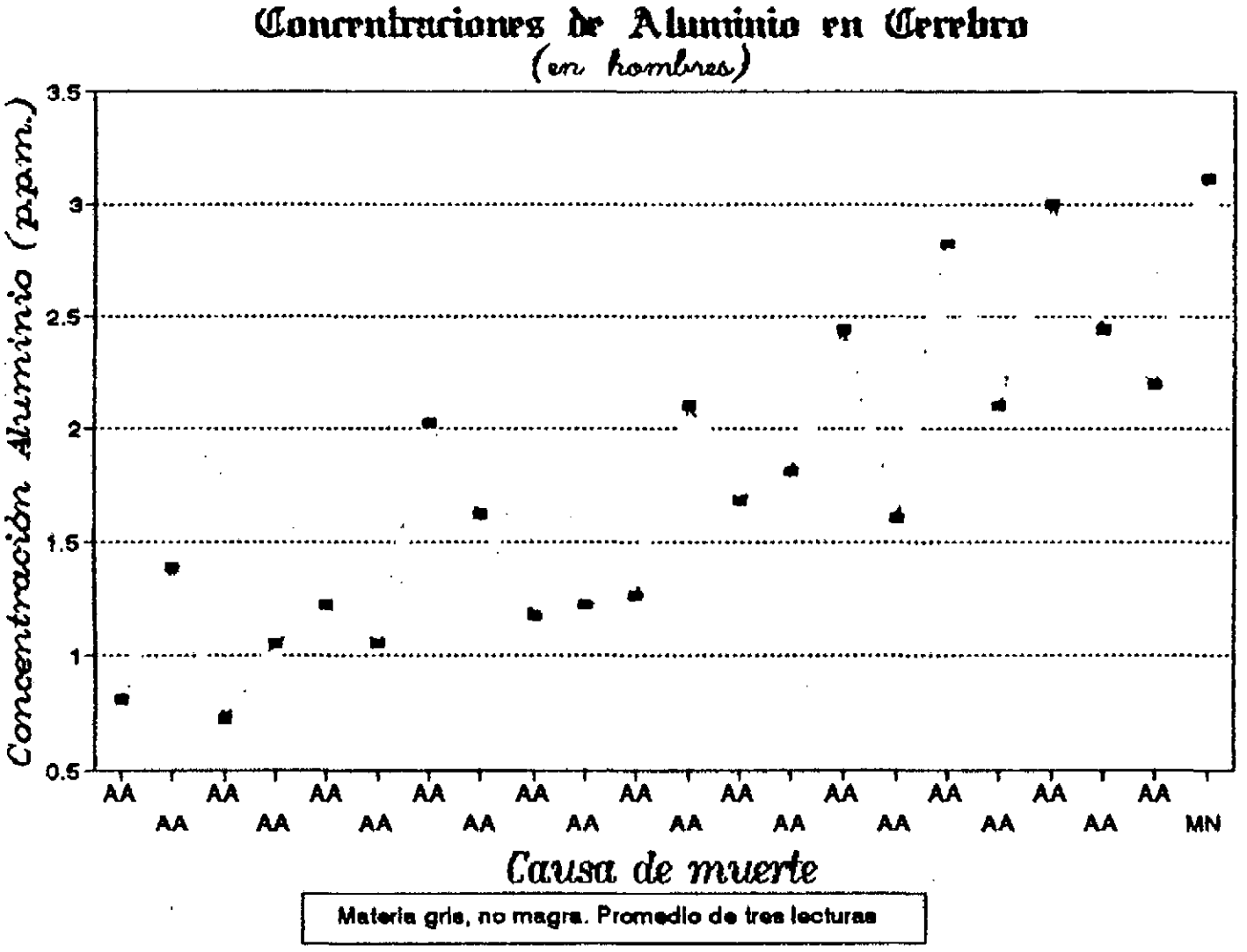


Fig. 14 Variación de la Concentración de Aluminio según la causa de muerte, en individuos de sexo masculino. (gráfico X,Y).

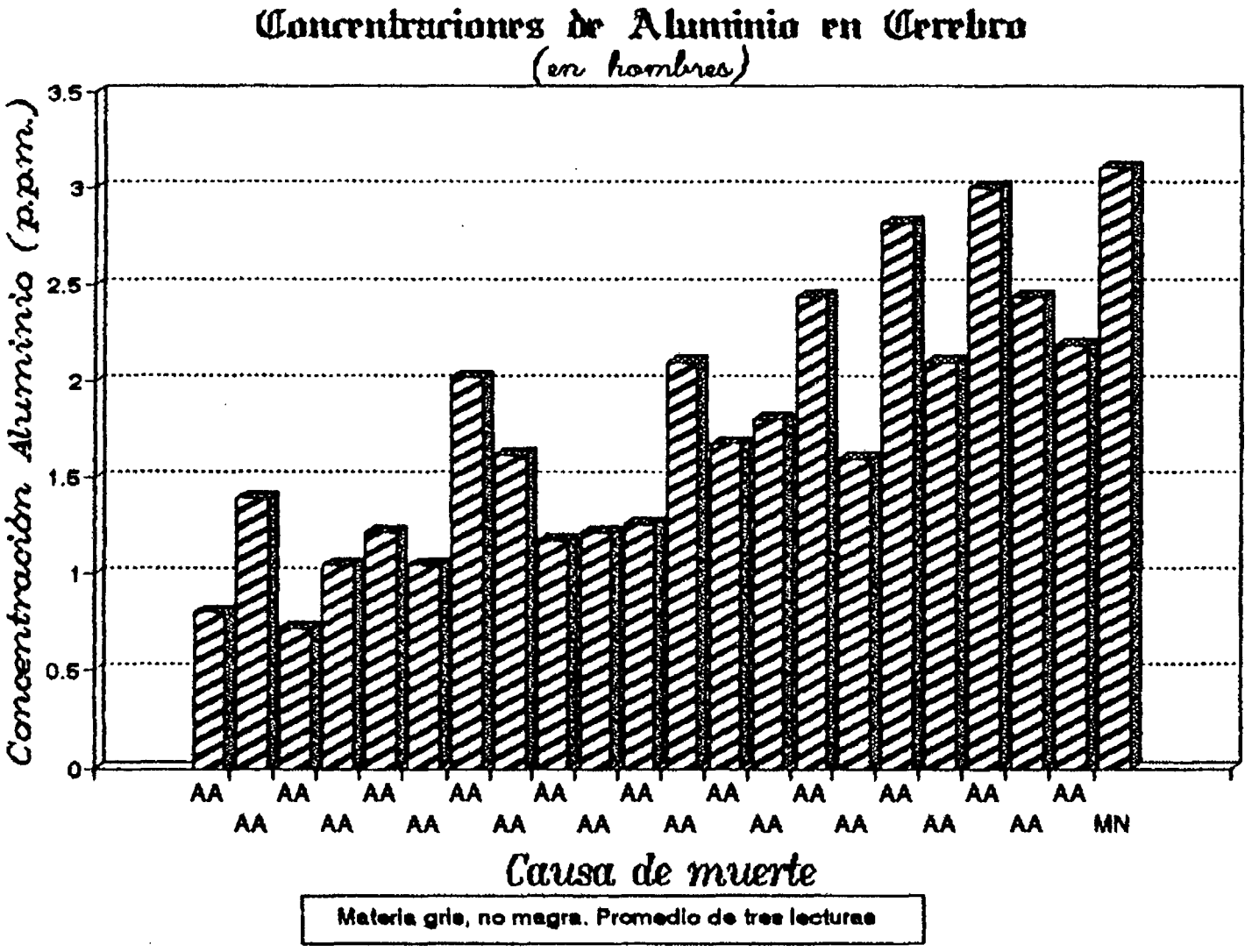


Fig. 14.a Variación de la Concentración de Aluminio según la causa de muerte, en individuos de sexo masculino. (gráfico en barras).

CUADRO Nº 8

DISTRIBUCION DE FRECUENCIA RELATIVA

EDAD	FRECUENCIA	FRECUENCIA RELATIVA (%)	VARIAC. DE LA CONCENTRACION	PROMEDIO DE CONCENTRAC.
< 10	0	0	--------	
10 - 15	1	3,33	0,8000	1,9824
16 - 20	1	3,33	1,3900	1,9824
21 - 25	4	13,33	0.715 - 1,220	1,9824
26 - 30	4	13,33	1,720 - 2,190	1,9824
31 - 35	**7**	**23,33**	**1,178 - 2,850**	**1,9824**
36 - 40	3	10,00	1,810 - 3,030	1,9824
41 - 45	4	13,33	1,600 - 3,000	1,9824
46 - 50	3	10,00	2,440 - 3,240	1,9824
51 - 55	1	3,33	3,3700	1,9824
55 - 60	2	6,67	2,190 - 3,110	1,9824
> 60	0	0,00	-------	
	30	99,98		

La mayor frecuencia se encuentra entre los 31 - 35 años, con una frecuencia de 7 muestras.

Se observa que conforme aumenta la edad, la acumulación de aluminio aumenta.

V. DISCUSION

El presente trabajo de investigación busca evidenciar los niveles de acumulación de Aluminio en tejido cerebral (materia gris) en individuos control, como consecuencia de la exposición a las condiciones ambientales y nutricionales en Lima, Perú.

Se ha utilizado uno de los métodos más sensibles usados en nuestro medio, y de mediano acceso económico para detectar trazas de elementos, la Espectrofotometría de Absorción Atómica, haciendo uso específico de llama de óxido nitroso-acetileno.

El método de análisis de muestras por espectrofotometría de absorción atómica se escogió luego de evaluar la sensibilidad y factibilidad respecto a otras técnicas analíticas. Evaluamos las siguientes técnicas:

Espectrofotometría de Absorción Atómica sin llama, cuya sensibilidad es de <10 µg/g, pero lamentablemente no contábamos con el equipo.

Espectrofotometría de Emisión por Inducción Acoplada de Plasma, cuyas ventajas es de hacer 200 determinaciones rutinarias por día, ser rápida, estable, linearidad y sensibilidad < 20 µg/l de Al.

Espectrofotometría de Absorción Atómica

Electrotérmica (sensibilidad < 20 µg/l en fluídos para diálisis)

Determinación por A.A., previo enriquecimiento con ácido 1,2-dihidroxi-3,5-benzodisulfónico.

Complexometría directa.

En base a lo anterior, el factor costos y fácil acceso fue determinante para elegir la espectrofotometría de absorción atómica, con llama de óxido nitroso-acetileno

El método elegido tiene las siguientes ventajas, bajo costo, rápido, exacto, excelente nivel sensibilidad (< 10 µg/g), donde con relativa facilidad se pueden eliminar interferencias por otros iones o multiplicar las lecturas de absorbancia obtenidas mediante el uso de agentes químicos que no afectan el objetivo: determinación de la concentración.

Sin embargo para muestras líquidas tiene la desventaja de perder sensibilidad (no menor de 1 µg/g ó ml), la cual podría suplirse mediante la concentración al vacío o por calentamiento -puede aumentar la posibilidad de contaminación externa-.

Nosotros modificamos el método original (Alfrey), al suprimir la extracción etérea (éter de petróleo : éter sulfúrido 1:1) por razones de costo, comprobando que no afectan en la determinación; así como también aumentamos la temperatura de incineración 550-600 °C, teniendo en cuenta el punto de fusión del aluminio (660°C). Se comprobó que ninguna de esta variación

afectó los valores de concentración.

El valor promedio determinado en nuestro estudio es de 1,9824 µg/g, con un valor máximo de 3,37 µg/g, y un valor mínimo de 0,725 µg/g (ver cuadro Nº 2 y 3). No existen estudios similares previos en nuestro país (determinación del contenido de Al en alimentos, medicamentos, agua, órganos, etc.); sin embargo al comparar nuestros valores con los reportados en el exterior llegamos a la conclusión de que están elevados, si tenemos en cuenta que la población peruana, en este caso Lima, Perú tiene una baja exposición a este neurotóxico -no consume alimentos procesados, la mayor parte de agua es de pozos, el consumo de medicamentos es bajo, etc.-, exposición que es mucho menor en el interior del país.

Muchos órganos por su función en el cuerpo tienen la posibilidad de acumular aluminio (cerebro, hígado, riñon, tejido óseo, tejido muscular, etc.), pero la mayoría puede eliminar parte de su contenido porque sus células están constantemente dividiéndose y reparándose. El órgano donde se acumula sin posibilidad de remoción y donde el daño es irreversible es el cerebro. Estudios previos nos permiten conocer que la acumulación es mayor en materia gris respecto a materia blanca, siendo esta la razón por la que la muestra en estudio es corteza frontal (materia gris). Otra razón es su homogenidad y relativa fácil toma de muestra

durante una autopsia de ley.

Se escogió la toma de muestras de la Morgue Central de Lima dado el poco acceso a las defunciones en hospitales de los pacientes bajo vigilancia médica. Además el trabajo está orientado a medir la acumulación de aluminio en sujetos control, es decir el muestreo ha sido al azar (exceptuados heridos por armas de fuego).

Nuestro estudio es concluyente al indicar que la concentración de aluminio en cerebro se incremente conforme aumenta la edad, y que existe una mayor susceptibilidad de acumulación en individuos del sexo femenino. Sin embargo, no se pudo obtener una conclusión clara respecto a la causa de muerte.

El valor promedio encontrado en mujeres es de 2.58 µg/g (ver cuadro Nº 4 y 5), se observa un incremento al aumentar la edad (ver Fig. Nº 11 y 11.a), y a la concentración está elevada si la causa de muerte era natural (ver Fig. Nº 12 y 12.a).

En varones el valor promedio fue de 1.7642 µg/g, (ver cuadro Nº 6 y 7), también se observa un aumento en relación directa con la edad (ver Fig. Nº 13 y 13.a), más no así en lo referente a la causa de muerte (ver Fig. Nº 14 y 14.a)

Se observa que aparentemente las mujeres son más propensas a acumular aluminio en cerebro, lo cual concuerda con el reporte de la Tabla Nº 5.

VI. CONCLUSIONES

1. La concentración promedio determinada fue 1,9824 µg/g de materia seca, con valores extremos de 0,7250 y 3,370 µg/g.

2. En individuos de sexo femenino se determinó una concentración media de 2,5825 µg/g de materia seca con un valor mínimo de 1,730 y valor máximo de 3,370 µg/g.

3. En varones evaluados, la concentración promedio fue de 1,7642 µg/g de materia seca, siendo el extremo inferior 0,715 y el superior 3,110 µg/g.

4. Al confeccionar los cuadros de distribución por grupos etáreos, se encuentra mayor frecuencia en individuos entre los 31 a 35 años de edad, con 7 muestras evaluadas.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda la realización de investigaciones para determinar los niveles de acumulación de aluminio en nuestra población, del mismo modo, efectuar determinaciones del contenido del metal en utensilios de cocina, trabajadores ocupacionalmente expuestos, medicamentos, alimentos, agua, etc. obteniendo valores que permitan la regulación de su concentración.
2. Efectuar convenios con las pocas instituciones que disponen de la lámpara de cátodo hueco necesaria para hacer la determinación, y así brindar facilidades a estudios posteriores.
3. Se recomienda elevar un informe y pedido a INDECOPI para que este organismo regente elabore una Norma Técnica donde se considere al elemento químico aluminio soluble en agua potable con un valor máximo permitido de 0,20 mg/l, valor que deberá ser cumplido en los análisis de rutina del contenido de metales del agua potable.
4. Del mismo modo INDECOPI deberá efectuar un Control de Calidad más riguroso referente a la posible liberación de iones de aluminio por los materiales que en la actualidad se usan para envasar medicamentos, y alimentos de consumo masivo y directo.

tales como: envases para néctares y zumos, envases de bebidas gaseosas y cerveza, envoltura de alimentos a refrigerar o congelar, el blister usado en la industria farmaceútica, etc.

5. Oficiar a SEDAPAL para que a pesar de que no existe una Norma Técnica que lo regule, supervise el contenido de aluminio en el agua potable que suministra a la ciudad, teniendo conciencia de la actualmente conocida neurotoxicidad del metal.
6. Para estudios posteriores se recomienda seguir el método utilizado, debido a que la extracción con EDTA permite la utilización de una mínima cantidad del material a analizar, y reducir al mínimo las fuentes de contaminación externa. Esta técnica podría permitirles utilizar tejidos obtenidos por biopsias. Además de su economía.
7. Vista la necesidad de conocer de determinaciones analíticas modernas, se recomienda a la Cátedra de Química Analítica Instrumental se ponga acorde a las circunstancias y modificar sus contenidos.
8. Se solicita a las Autoridades de la Facultad de Farmacia y Bioquímica la implementación de una Laboratorio de Análisis Instrumental Moderno para consolidar la formación de sus alumnos.

Referencias

35. ADAN, L. - HAINLINE, B. - ZACKSON, D.
The importance of accurate and precise aluminium levels
The New England Journal of Medicine, Vol. 313, Nº 25

70. ALBERTS, Bruce - BRAY, Dennis - LEWIS, Julian - RAFF, M.
Biologia Molecular de LA CELULA
Ediciones OMEGA S.A., 1985, 785-807

32. ALFREY, Allen - LeGENDRE, Gary - KAEHNY, William
The dialysis encephalopathy syndrome (Possible Aluminium Intoxication)
The New England Journal of Medicine, January 22, 1976: 184 - 189

73. ALLAIN, Pierre - MAURAS, Yves - Der KHATCHADOURIAN, F.
Determination of aluminum in Haemodialysis Concentrates by Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry.
Anal. Chem. 1984, 56, 1196 - 1198

23. ALTMANN, P. - DHANESHA, U. - HAMON, C. - CUNNINGHAM, J
Disturbance of cerebral function by aluminium in haemodialysis patients without overt aluminium toxicity
The Lancet, July 1, 1989; 7-12

39. ALTMANN, P. - AL-SALIHI, F. - BUTTER, K. - CUTLER, P.
Serum aluminium levels and erytrhrocyte dihidropteridine reductase activity in patients on hemodialysis.
The New England Journal of Medicine, July 9, 1987: pag. 80 - 84

37. ANDRESS, D. - KOPP, J. - MALONEY, N. - COBURN, J.
Early deposition of aluminium in bone in diabetic patients on hemodialysis.
The New England Journal of Medicine, Febraury 5, 1987; pag. 292 - 296

10. BIRCHALL, J.D. - CHAPPELL, J.S. Aluminium, Chemical Physiology, and Alzheimer's Disease
The Lancet, October 29, 1988 : 1008 - 1010

19. BIRCHALL, J.D. - CHAPPELL, J.S.
Aluminium, water chemistry, and Alzheimer's disease.
The Lancet, April 29, 1989

14. BISHOP, N. - McGRAW, M. - WARD, N.
Aluminium in infant formulas
The Lancet, March 4, 1989

76. BLOTCKY, Alan - CLAASSEN, John - ROMAN, Félix - RACK, E.
Determination of aluminum by chemical and instrumental Neutron Activation Analisis in biological standard reference material and human brain tissue.
Anal. Chem. 1992, 64, 2910 - 2913

17. BRENNER, Steven. Aluminium, Hot water tanks, and Neurobiology.
The Lancet, April 8, 1989: 781

60. BURNS, Roy G.
Preferential binding of a chick brain tau isoform to microtubules assembled in the presence of aluminium fluoride
B.S.T. 1990, 18, 424-426

31. BUTTERWORTH, K. - DREWITT, P. SPRINGALI, C. - MOORHOUSE
Bioavailability of aluminium
The Lancet, Vol. 339: June 13, 1992: 1489

22. COLIN-JONES, D. - LANGMAN, M. - VESSEY, M.
Alzheimer's disease in antiacid users
The Lancet, June 24, 1989

72. CORRADO SARZANINI, EDOARDO MENTASI, MARIA CARLA GENNARO
Enrichment of aluminium traces in liquid samples
Anal. Chem. 1985, 57, 1960 - 1963

69. COTTON, Albert - WILKINSON, Geoffrey.
Química Inorgánica Avanzada (2ª reimpresión)
Edit. LIMUSA, 1990, 401-425

8. COX, N.H. - MOSS, C.
Cutaneous reactions to aluminium in vaccines : an avoidable problem
The Lancet, July 2, 1988

49. CUTHBERTSON, B. - McBAY, W. - WELCH, A. - PERRY, R.
Aluminium and human albumin solutions
B.M.J. Vol 295, October 24, 1987: 1062

68. CHANG, Raymond
Química (cuarta edición)
Edit. McGRAW-HILL, 1992, 841-845

46. CHARHON, S. - MEUNIER, P. - WINNEY, R. - COWIE, J.
Serum aluminium concentration and aluminium deposits in bone in patients receiving haemodialysis.
B.M.J. Vol 291, September 14, 1985

40. CHAZAN, Joseph A.
Aluminium in bone in diabetic patients
The New England Journal of Medicine, August 6, 1987

28. DAY, J.P. - BARKER, J. - EVANS, L. - SEABRIGHT, P.
Aluminium absorption studied by ^{26}Al tracer
The Lancet, June 1, 1991; 1345

71. DEVLIN, Thomas M Ph.D.
Textbook of biochemistry with clinical correlations
John Wiley & Sons, Inc. 1986, 165-173

44. DHONDT, J.L.
More on aluminium, pteridine, and dialysis dementia
The New England Journal of Medicine, March 3, 1988

24. EASTWOOD, J. - LEVIN, G. - PAZIANAS, M. - TAYLOR, A.
Aluminium deposition in bone after contamination of drinking water supply.
The Lancet, August 25, 1990; 462 - 463

78. Enciclopledia Completa de Farmacia
Tomo I, págs. 215 - 219

20. FISHER, C. - KNOWLES, M. - MASSEY, R. - McWEENY, D.
Levels of aluminium in infant formulae
The Lancet, May 6, 1989

64. GALLE, Pierre.
La Toxicidad del aluminio.
Mundo Científico Nº 61; Vol 6 : 856 - 865

41. GARRUTO, R. - SWYT, C. - YANAGIHARA, R. - FIORI, Ch.
Intraneuronal co-localization of silicon with calcium and aluminium in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism with dementia of guam.
The New England Journal of Medicine, Vol 315 Nº 11; 711-712

38. GOODILL, J. - ABUELO, J.
Mucormycosis - a new risk of deferoxamine theraphy in dialysis patients with aluminium or iron overload ?
The New England Journal of Medicina, July 2, 1987: 54

65. GREGER, Janet
Aluminium content of the american diet
Food Technology, May 1985; 73 - 80

67. GREGER, Janet.
Aluminum in the Diet and Mineral Metabolism
pag. 199 - 215

59. GUY, S.P. - SEABRIGHT, P. - DAY, P. - ITZHAKI, R.
Uptake of Aluminium by human neuroblastoma cells
B.S.T., 1990, 18, 392-393

9. HEWITT, C. - POOLE, C. - WESTERVELT, Jr. - SAVORY, J.
Risks of simultaneous theraphy with oral aluminium and citrate compounds.
The Lancet, October 8 1988; 849

54. HOUSLEY, Paul R.
Aluminum Fluoride Inhibition of Glucocorticoid Receptor Inactivation and Transformation
Biochemestry, 1990, 29, 3578-3585

15. HUGHES, J.T.
Aluminium encephalopathy and Alzheimer's disease
The Lancet, March 4, 1989

3. IQBAL, Khalid - IQBAL, Inge - WISNIEWSKI, Henryk
Alzheimer's disease, microtubule and neurofilament proteins, and axoplasmic flow.
The Lancet, January 10, 1987

18. JACKSON, J. - RIORDAN, H. - POLING, C.
Aluminium from a coffe pot.
The Lancet, April 8, 1989: 781-782

66. KRUCK, Theo - McLACHLAN, Donald
Mechanisms of Aluminum Neurotoxicity - Relevance to Human Disease.
pag. 285 - 313

75. LICHTE, F.E. - HOPPER, S.
Determination of Silicon and aluminum in biological matrices by inductively coupled plasma emission spectrometry
Anal. Chem. 1980, 52, 120 - 124

42. LIONE, A.
More on aluminium in infants
The New England Journal of Medicine 1987: 314: 923

16. LUKIW, W.J. - KRUCK, T.A. - CRAPPER McLACHLAN, D.R.
Aluminium and the nucleus of nerve cells.
The Lancet, April 8, 1989: 781

48. MAHARAJ, D. - FELL, g. - BOYCE, B. - SMITH, G.
Aluminium bone disease in patients receiving plasma exchange with contaminated albumin.
B.M.J. Vol 295, September 19, 1987: 693-696

47. MAHER, E. - BROWN, E. - CURTIS, J. - PHILLIPS, M.
Accumulation of aluminium in chronic renal failure due to administration of albumin replacement solutions.
B.M.J.Vol 292, Febraury 1, 1986: 306

11. MARTYN, C.N. - OSMOND, C. - EDWARDSON, J.A. - BERKER, D
Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water
The Lancet, January 14, 1989 : 59 - 62

58. McGREGOR, S. - NAVES, M. - ORIA, R. - VASS, K.
Effect of aluminium on iron uptake and transferrin-receptor expression by human erythroleukaemia K562 cells
Biochem. J. (1990) 272, 377-382

7. NETTER, P. - KESSLER, M. - GAUCHER, A. - GILLET, P.
Aluminium and dialysis arthropathy
The Lancet, April 16, 1988

51. NORDAL, K.P. - DAHL, E. - ALBRECHTSEN, J. - LEIVESTAD,
Aluminium accumulation and immunosuppressive effect in recipients of kidney transplants.
B.M.J. Vol. 297, December 17, 1988: 1581-1582

21. OWEN, George
Aluminium to creatinine ratios in infancy
The Lancet, June 17, 1989

61. PARK, Penny Toronto.
Aluminium "mop" slows Alzheimer's disease.
New Scientist 19 January 1991

2. PELL, G.S. - SHENKIN, A. - HALLS, D.J.
Aluminium contamination of intravenous pharmaceuticals, nutrients, and blood products.
The Lancet, Febraury 15, 1986

4. PERL, Daniel - GOOD, Paul. Uptake of aluminium into central nervous system along nasal-olfactory pathways.
The Lancet, May 2, 1987 : 1028

63. PRESCOTT, Ann.
What's the harm in aluminium ?
New Scientist 21 January 1989

26. PUNTIS, J. - BALLANTINE, N. - DURBIN, G.
Raised plasma aluminium in an infant on antacid
The Lancet, October 14, 1989

27. RIFAT, S. - EASTWOOD, M. - CRAPPER McLACHLAN, D - COREY
Effect of exposure of miners to aluminium powder
The Lancet, November 10, 1990; 1162 -1164

50. ROBERTS, N. - DAVENPORT, A.
Aluminium bone disease
B.M.J. Vol 295, October 24, 1987: 1209-1210

6. ROBINSON, M. - RYAN, S. - NEWTON, C. - DAY, J. - HEWITT
Blood aluminiu levels in preterm infants fed parenterally or with cow's milk formulae
The Lancet, November 21, 1987

30. SANZ, P. - AMOROS, E. - PRAT, A. - IZQUIERDO, J.
Aluminium exposure in children associated with industrial waste.
The Lancet, Vol. 339: June 13, 1992; 1488-1489

56. SCHOFL, C. - SANCHEZ-BUENO, A. - DIXON, J. - WOODS, N.
Aluminium perturbs oscillatory phosphoinositide-mediated calcium signalling in hormone-stimulated hepatocytes
Biochem. J. (1990) **269**, 547-550

36. SEDMAN, A. - KLEIN, G. - MERRIT, R. - MILLER, N.
Evidence of aluminium loading in infants receiving intravenous therapy.
The New England Journal of Medicine, Vol 312, May 23, 1985 : 1337 - 1343

5. SEYFERT, U.T. - DIDION, K. - ALBERT, F.W.
Aluminium-related bone disease and haemodialysis.
The Lancet, August 22, 1987

57. SHEARS, S. - DAWSON, A. - LOOMIS-HUSSELBEE, J.
The perturbation, by aluminium, of receptor generated calcium transients in hepatocytes is not is not due to effects of $Ins(1,4,5)P_3$- stimulated Ca^{+2} release or $Ins(1,4,5)P_3$ metabolism by the 5-phosfatase and 3-kinade
Biochem. J. (1990) **270**, 837-841

43. SPRAGUE, S. - UMANS, J.
Aluminium and dihidropteridine reductase in dialysis patients.
The New England Journal of Medicine, Vol 317, December 17, 1987: 1604-1606

55. STADEL, Jeffrey - CROOKE, Stanley
Aluminofluoride action on G-proteins of the adenylate cyclase system is not different from that on transducin
Biochem. J. (1989) 258, 931-933

52. SUNG-WOO CHO y J.G. JOSHI
Inactivation of Bakers' Yeast Glucose-6-phosphate Dehydrogenase by Aluminum
Biochemistry 1989, 28, 3613-36128

77. TAKAHASHI, Mari - TAKIYAMA, Kazuyoshi
Effect of amines on air-acetilene Flame Atomic Absorption Spectrofotometry of aluminum.
Analitical Sciences Febraury 1988, vol. 4, 77 - 80

34. TRAPP , George - CANNON, Jimmie
Aluminium pots as a source dietary aluminium
The New England Journal of Medicine, January 15, 1981

1. TREMBLAY, C. - GINGRAS, S
Bladder cancer in the aluminium industry.
The Lancet, April 28, 1984

74. UECHIRO, Takashi - MORITA, Masatoshi - FUWA, Keiichiro
Vacuum Ultraviolet Emision Line for Determination of Aluminum by Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry.
Anal. Chem. 1984, 56, 2020 - 2024

33. VERSIECK, J. - CORNELIS, R.
Measuring aluminium levels
The New England Journal of Medicine, Febraury 21, 1980

45. VOGLER, C. - SOTELO-AVILA, C. - LAGUNOFF, D. - BRAUN, P
Aluminium-containing emboli infants treated with extracorporeal membrane oxygenation.
The New England Journal of Medicine, Vol 319 : 75 - 80

53. WALKER, Roy - LeBLANC, Julie - SIKORSKA, Mariann
Effects of Aluminum and Other Cations on the Structure of Brain and Liver Chromatin
Biochemistry, 1989, 28, 3911-3915

62. WEBB, Jeremy.
Aluminium in water supply "did no harm".
New Scientist 16 November 1991 :

25. WITHERS, D. - WOOLF, A. - KINGSWOOD, J. - TSANG, W.
Encephalopathy in patient taking aluminium-containing agents, incluidng sucralfate.
The Lancet, September 16, 1989

12. Aluminium and Alzheimer's disease.
The Lancet, January 14, 1989 : 82 - 83

13. Letters to the Editor. Aluminium and Alzheimer's disease.
The Lancet, Febraury 4, 1989 : 267 - 269

29. Alzheimer's and aluminium conundrum
The Lancet, Vol 338: November 30, 1991; 1386-1387