

1
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



POSIBLES EFECTOS TOXICOS DEL ALUMINIO EN SISTEMAS BIOLÓGICOS

TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION MANCOMUNADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A N:

LAURA PATRICIA ABREGO GARCIA
VERONICA EMMA BALDERRAMA CARRASCO

MEXICO, D. F., A 3 DE NOVIEMBRE DE

1993

TESIS CON
FALLA DE OR.GEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION

OBJETIVO

- 1.- HISTORIA DEL ALUMINIO
- 2.- QUIMICA DEL ALUMINIO
- 3.- TOXICOLOGIA DEL ALUMINIO
- 4.- ALUMINIO EN ANTIACIDOS
- 5.- NEUROTOXICOLOGIA DEL ALUMINIO

CONCLUSIONES

GLOSARIO

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El aluminio es uno de los elementos más abundantes de la Tierra, por sus propiedades fisicoquímicas se le ha dado un amplio uso tanto en la industria como en la vida diaria.

Todo esto implica un posible abuso en su utilización ya que por sus características sirve como contenedor de diferentes productos y sus sales se usan en una gran variedad de cosméticos y medicamentos.

La toxicidad del aluminio es un tema muy controvertido puesto que no se conoce su mecanismo de acción en el organismo.

En este trabajo se revisarán las propiedades fisicoquímicas, usos y posibles efectos tóxicos de este metal.

Confiamos que esta revisión bibliográfica sirva para aclarar en parte las dudas existentes, en torno al tema.

O B J E T I V O

LOS OBJETIVOS DE LA PRESENTE REVISION SON:

- CONOCER LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL ALUMINIO QUE PUDIERAN FAVORECER SU TOXICIDAD EN EL ORGANISMO.

- REVISAR POSIBLES VIAS DE CONTAMINACION POR ALUMINIO Y SUS POSIBLES EFECTOS TOXICOS

- IDENTIFICAR AL ALUMINIO COMO FACTOR ETIOLOGICO DE DIFERENTES ENFERMEDADES COMO LA ENCEFALOPATIA DIALITICA, OSTEOMALACIA, ANEMIA HIPOCROMICA MICROCITICA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

CAPITULO 1

HISTORIA

DEL

ALUMINIO

HISTORIA DEL ALUMINIO

Mientras que la mayoría de los metales industriales se conocen desde hace mucho tiempo, la historia del aluminio se remonta apenas más allá del último siglo. El carácter tardío del descubrimiento de este elemento obedece a diversas razones, si bien es el más extendido en la naturaleza, después del silicio, no se encuentra en estado nativo. Por otra parte las rocas o tierras en las cuales se presenta no ofrecen las características que llamaban la atención de los antiguos buscadores de minerales.

Quando los investigadores hacen estudios de nuevas fuentes de minerales de hierro, se descubre la bauxita que desde tiempos muy antiguos orientó por su aspecto a los buscadores, no hacia el aluminio, sino hacia el hierro.

1.1. PRIMEROS DESCUBRIMIENTOS

Una leyenda relatada por Plinio el viejo, en su "Historia Naturalis" narra que, bajo el reinado de Tiberio, se conocía un metal más ligero que el hierro que se trabajaba después de haber sido preparado con arcilla. Se ha pretendido que este sea el aluminio, la fábula cuenta que el emperador hizo decapitar al inventor para evitar que su oro fuera desvalorizado por el nuevo metal.

La presencia de metales en las tierras de alumbre fue debatida durante toda la Edad Media, tanto entre los filósofos como entre los empiristas. En el siglo XVIII, el inglés R. Bacon había presentido la naturaleza metálica del componente esencial de la alúmina.

Apenas progresa el problema hasta el siglo XVIII. En 1758 el químico francés Macquer descubrió las propiedades de la alúmina e indicó que los alumbres se parecen a las tierras metalíferas; treinta años más tarde Lavoisier es más explícito aunque todavía circunspecto "sería posible en rigor -escribe en 1782 que todas las sustancias a las quedamos el nombre "tierra" no fueran más que óxidos metálicos irreducibles por los medios que empleamos"; en el siglo XIX Davy intenta aislar el aluminio pero sólo logra identificarlo y escribe: "si hubiera tenido suerte de obtener el metal que intentaba aislar le habría dado el nombre "alumiun". El nombre fue modificado más tarde por el de aluminium (1).

En 1812 el norteamericano Benjamín Silliman que ejercía como químico en New-Haven , Connecticut, intenta la reducción de la alúmina mediante carbón de madera bajo la llama del soplete.

Observó la formación de lóbulos metálicos pero, por quemarse éstos de manera instantánea no podía recogerlos ($G=376.77$ Kcal/mol). Por la misma época de Davy, el físico sueco Berzelius padre de la teoría de la electrolisis, intenta descomponer la alúmina por medio de la pila (2).

1.2. PRODUCCION DE ALUMINIO POR UN PROCEDIMIENTO QUIMICO.

Con la primera preparación de cloruro de aluminio en 1821 debida al químico danés Oersted se dio un paso muy importante ya que éste ideó la reacción de una amalgama de potasio sobre este cloruro logrando separar el aluminio.

El científico alemán Friedrich Wöhler logra la separación del aluminio por reducción del cloruro con potasio. En 1854 mediante una modificación del procedimiento de Wöhler, Henri Sainte-Claire Deville obtuvo aluminio puro reemplazando el cloruro de aluminio por el cloruro doble de aluminio y sodio, en vez de utilizar potasio como agente reductor, lo sustituye por el sodio, metal menos costoso y de una utilización más fácil.

El mérito esencial del método estriba en que se puede utilizar en escala industrial.

Paralelamente a su procedimiento químico, Deville inventa un modo de preparación por electrólisis. Independientemente R. W. Bunsen obtiene aluminio metálico por ese mismo método.

Con el descubrimiento de la criolita como mejor fundente para la alúmina se da un paso muy importante para la introducción del aluminio (1,2).

1.3. PRODUCCION DE ALUMINIO POR ELECTROLISIS.

Al mismo tiempo que se desarrollaba la industria química del aluminio aparecían sus limitaciones, el procedimiento Deville continuaba después de 30 años de perfeccionamientos muy costosos y el aluminio que había suscitado inicialmente un gran entusiasmo, tropezaba con escepticismo creciente.

Mientras que la pila permanecía como el único medio de producción de electricidad, el recurso de la electrometalurgia, señalado por Deville desde

1854, venía a ser imposible sobre el plano industrial; la construcción en 1872, del primer dinamo industrial por Grammer, modificaría totalmente el problema.

En el año de 1886 Paul Louis Toussaint Héroult en Europa y Charles Martin Hall en América, sin haber tenido intercambios de información desarrollan el mismo método de producción de aluminio por electrólisis.

Al mismo tiempo que Hall y Héroult colocaban en el plano industrial la fabricación electrolítica del aluminio, el austriaco K. J. Bayer patentaba en 1890 un nuevo método para la producción de alúmina. La asociación del procedimiento Bayer y la del método Héroult-Hall, marca el punto de partida del desarrollo de la industria química mundial del aluminio (1,2,4)

CAPITULO 2

QUIMICA

DEL

ALUMINIO

II. QUIMICA DEL ALUMINIO.

2.1. INTRODUCCION.

El aluminio es el metal más abundante de la Tierra ya que constituye un ocho por ciento de la corteza terrestre, no se encuentra libre en la naturaleza pero abunda en forma de compuestos, muchos de los cuales son usados como piedras preciosas: el óxido forma esmeril, el zafiro y rubí; el óxido hidratado se encuentra en la bauxita; como fluoruro doble de aluminio y sodio ($\text{Na}_3 \text{AlF}_6$) se encuentra en la criolita que existe en Groenlandia; los silicatos de aluminio abundan formando feldespatos, micas, caolín, arcillas, granate, agua marina, etc. Como feldespatos (AlPO_4) en la turquesa.

Existen depósitos naturales de óxido en forma de bauxita ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$) a partir de la cual se puede obtener aluminio puro. En México no se conocen depósitos explotables de este mineral.

2.2. PROPIEDADES GENERALES.

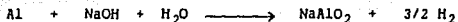
El aluminio tiene apariencia plateada, es maleable y dúctil, posee alta conductividad térmica y eléctrica, refleja la luz y el calor en alto grado, puede fundirse, laminarse, estirarse por presión forjarse y pulverizarse, forma aleaciones con muchos elementos (3).

2.2.1. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

SIMBOLO	Al
NUMERO ATOMICO	13
PESO ATOMICO	26.98154
DENSIDAD	2.70 g/cc
ESTADO DE OXIDACION	3+, 0, 1+,
PUNTO DE EBULLICION	2327 °C
CONFIGURACION ELECTRONICA	$1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^1$
PROPIEDADES DE ACIDO BASE	ANFOTERO
RADIO COVALENTE	1.18 Å
RADIO ATOMICO	1.82 Å
VOLUMEN ATOMICO	10 cc/mol
1a ENERGIA DE IONIZACION	5.986 eV
CAPACIDAD CALORIFICA ESPECIFICA	0.90 J /g K
CONDUCTIVIDAD TERMICA	2.33 W /cm K
CONDUCTIVIDAD ELECTRICA	$0.377 \times 10^6 / \text{cm}$
CALOR DE FUSION	10.790 kJ/mol
CALOR DE VAPORIZACION	293.4 kJ/mol
ELECTRONEGATIVIDAD	1.6 (PAULING)
ESTRUCTURA CRISTALINA	CUBICA CARA CENTRADA
ENTALPIA DE IONIZACION	1a 576.4 (kJ/mol) 2a 1814.1 (kJ/mol) 3a 2741.4 (kJ/mol)

2.2.2. PROPIEDADES QUIMICAS.

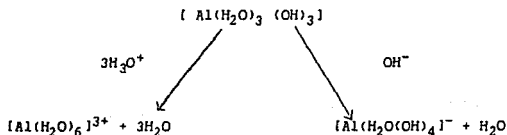
El aluminio es muy soluble en ácido clorhídrico caliente y en soluciones acuosas de hidróxido de sodio o potasio a temperatura ambiente con liberación de H_2 . Esta reacción se puede escribir como:



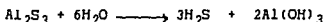
Aunque es probable que la especie en solución sea el anión tetrahidroxoaluminato $[Al(OH)_4]^-$ ó $[Al(H_2O)_2(OH)]^{2-}$

El hidróxido de aluminio $Al(OH)_3$ es anfotérico formando tanto sales de aluminio como aluminatos (del griego amphoteros; en ambas direcciones).

De este modo, el precipitado de hidróxido recién formado es muy soluble tanto en ácidos como en álcalis.



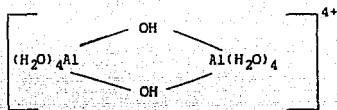
Los compuestos de aluminio de ácidos débiles se hidrolizan formando $[Al(H_2O)_3(OH)_3]$ y el correspondiente hidruro covalente, por ejemplo:



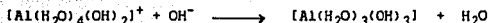
La hidrólisis de otras sales como son las de nitrato y sulfato es incompleta, pero las soluciones acuosas son ácidas debido a la habilidad del catión

hidratado $[Al(H_2O)_6]^{3+}$ que actúa como donador de protones produciéndose $[Al(H_2O)_5(OH)]^{2+}$ y $[Al(H_2O)_4(OH)_2]^{+}$ etc.

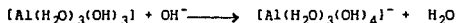
Si se incrementa gradualmente el pH, esta desprotonación de las especies nucleares es acompañada de polimerización por agregación, via puente de OH^- dando especies semejantes a:



y ocasionan la precipitación del hidróxido de aluminio:



Si el hidróxido de aluminio $[Al(H_2O)_3(OH)_3]$ se mantienen en un pH alcalino débil no tiene lugar ninguna reacción posterior. Su constante de ionización ácida ($pK_a = 12.2$) impide una reacción con el agua; para que se produzca una reacción posterior es necesario un medio básico fuerte:



El amoniaco acuoso no suministra la suficiente concentración de iones OH^- para desplazar los distintos equilibrios hacia la formación de cantidades significativas de iones aluminato pero, bastan para precipitar el hidróxido de aluminio (9).

La solubilidad del hidróxido de aluminio con la variación de pH se representa en la figura número 1.

SOLUBILIDAD DEL $\text{Al}(\text{OH})_3$ EN FUNCIÓN DEL pH

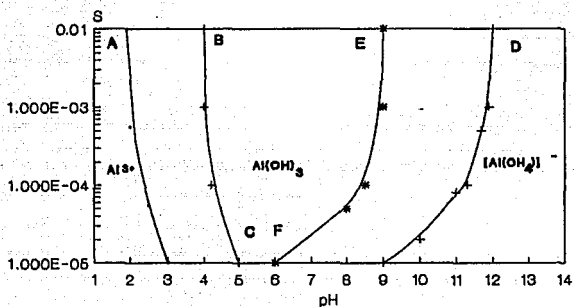


FIGURA No 1

La curva "A" representa la disolución del $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$.

La curva "B" representa la redisolución de $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$.

La curva "C" representa la disminución de la solubilidad del hidróxido al disminuir el pH partiendo de una solución de $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_4]^-$.

La curva "D" representa una redisolución de $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$ precipitado por disminución ulterior de pH.

En teoría, las curvas "C" y "D" deben coincidir respectivamente con las curvas "A" y "B"; sin embargo no es así.

De hecho los hidróxidos sufren del fenómeno de "envejecimiento", es decir, se transforman en formas "engrosadas", que para la redisolución re-

quieren de un pH diferente al pH de precipitación (2,5).

2.3. COMPUESTOS DEL ALUMINIO.

2.3.1. COMPUESTOS CON OXIGENO.

Estequiométricamente sólo hay un óxido de aluminio; la alúmina (Al_2O_3) sin embargo, esta sencillez queda compensada por la presencia de varias especies polimorfas hidratadas, cuya formación depende de las condiciones de preparación.

Existen dos formas de (Al_2O_3) anhidro, alfa (Al_2O_3) y gamma (Al_2O_3). En alfa (Al_2O_3), los iones óxido forman un arreglo de empaquetamiento hexagonal y los iones aluminio se distribuyen simétricamente entre los intersticios octaédricos. (figura número 2)

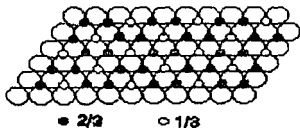


FIGURA No 2
REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA
ESTRUCTURA DEL ALFA- Al_2O_3

La estructura gamma (Al_2O_3) se considera algunas veces como una estructura de espinela "defectuosa", es decir, que tiene estructura de espinela con deficiencia de cationes.

El alfa (Al_2O_3) es estable a altas temperaturas y es también indefinidamente metaestable a bajas temperaturas. Se presenta en la naturaleza como el mineral corindón y se puede preparar calentando gamma (Al_2O_3) o cualquier óxido hidratado por encima de los 1000 °C. El gamma (Al_2O_3) se obtiene por deshidratación de óxidos hidratados a bajas temperaturas (450 °C).

El alfa (Al_2O_3) es muy duro y resistente a la hidratación y al ataque por ácidos, mientras que el gamma (Al_2O_3) toma fácilmente agua y se disuelve en ácidos.

Las alúminas que se usan en cromatografía o como soporte de catalizadores, se preparan calentando el óxido hidratado a diferentes temperaturas, de manera que se pueda deshidratar la superficie total o parcialmente. La actividad de la alúmina depende en forma crítica del tratamiento, la exposición al aire húmedo y otros factores (3).

El aluminio forma diversos óxidos hidratados cuyas propiedades dependen de la cantidad de moléculas de agua en la estructura cristalina.

El aluminio forma óxidos mixtos con otros metales, óxido de aluminio que contiene sólo huellas de otros iones metálicos, los cuales incluyen el rubí (Cr^{3+}) y el zafiro azul (Fe^{2+} , Fe^{3+} , Tl^{4+}). En segundo lugar están los óxidos mixtos que contienen proporciones macroscópicas de otros elementos como son: los minerales espinela (MgAl_2O_4) y crisoberilo (BeAl_2O_4).

2.3.2. HALOGENUROS.

Se conocen los cuatro halogenuros del aluminio con número de coordinación igual a: F=6, Cl=6, Br=4, I=4. Los halogenuros con número de coordinación

cuatro constan de moléculas discretas binucleares y como no hay fuerzas potentes en la red cristalina, los puntos de fusión son bajos.

Los halogenuros se disuelven fácilmente en muchos disolventes no polares como el benceno, en los que son diméricos. Como se puede observar en la figura número 3, la configuración de los átomos del halógeno alrededor de cada átomo de aluminio es aproximadamente tetraédrica.

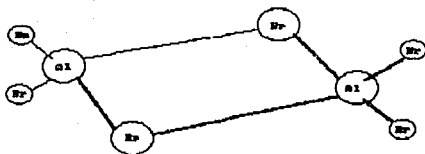


figura No. 3 estructura del Al_2Br_6

La formación de estos dímeros se pueden atribuir a la tendencia de los átomos metálicos a completar su octeto. Los dímeros se pueden dividir por reacciones con moléculas donadoras dando complejos tales como el R_3NaCl_3 .

Los halogenuros se disuelven en agua, dando soluciones ácidas de las que se pueden obtener hidratos.

La mezcla cloruro de aluminio-cloruro de sodio se usa mucho como medio salino fundido (p.f. 173 °C.) para reacciones electrolíticas y de otro tipo (6).

2.3.3. OTROS COMPUESTOS BINARIOS.

2.3.3.1. CARBURO DE ALUMINIO (Al_4C_3).

Se forma a partir de los elementos a una temperatura de 1000 a 2000°C. Reacciona instantáneamente con el agua para producir metano y como existen átomos de carbono aislados en la estructura (C-C = 3.16 Å) se puede considerar como un metanuro, con un ion C^{4-} .

2.3.3.2. NITRURO DE ALUMINIO (AlN).

El aluminio reacciona directamente con el nitrógeno, tiene estructura de "wurtzita", es bastante duro y estable.

2.3.3.3. ALUMBRES.

Una clase importante entre las sales de aluminio son los alumbres; constituyen un prototipo estructural y da nombre a un gran número de sales análogas formadas por otros elementos. Tienen fórmula general $MAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$, en donde M es casi siempre cualquier catión común monoatómico y monovalente, exceptuando el litio, que es demasiado pequeño para poder acomodarse sin que la estructura pierda estabilidad. Los cristales están formados por iones $M(H_2O)_6$, $Al(H_2O)_6$ y dos iones SO_4^{2-} (6).

2.3.4. COMPLEJOS Y ADUCTOS DE HALOGENUROS.

2.3.4.1. FLUORUROS.

Se pueden obtener los fluoruros hidratados $AlF_3 \cdot XH_2O$ ($X=3$ ó 9) disolviendo aluminio en ácido fluorhídrico acuoso. La forma monohidratada es muy soluble en agua, y los espectros de rmn del ^{19}F muestran la presencia de $AlF(H_2O)_3$ así como los iones AlF_4^- , $AlF_2(H_2O)_5^{2+}$. A altas concentraciones de fluoruro y en sólidos cristalinos se forma también el ion AlF_6^{3-} . La criolita es la más importante de las sales de flúor (3,6).

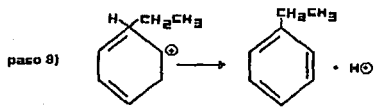
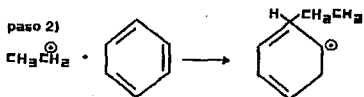
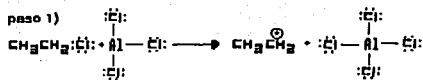
2.3.4.2. CLORUROS.

El aluminio forma iones tetraédricos $AlCl_4^-$. Se pueden obtener sales cristalinas por acción del Et_4NCl sobre Al_2Cl_6 en cualquier disolvente orgánico (3).

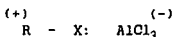
2.3.4.3. ADUCTOS NEUTROS.

Los trihalogenuros (exceptuando los fluoruros) y otros compuestos AlR_3 como los trialquilos, triarilos, compuestos mixtos R_2AlX y el AlH_3 funcionan como ácidos de Lewis, formando aductos 1:1 con una gran variedad de bases de Lewis. Este es uno de los aspectos más importantes de la química del aluminio.

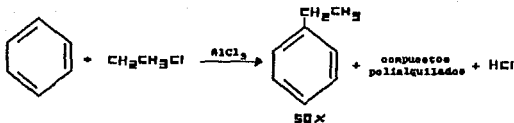
El carácter ácido del cloruro de aluminio anhidro ha sido utilizado como catalizador en reacciones como la de alquilación de Friedel-Crafts como se puede observar a continuación.



El cloruro de aluminio ácido, sustrae el átomo de cloro básico del cloruro de alquilo formando un ion complejo de aluminio y un ion carbonio; también se puede formar un complejo polarizado del siguiente tipo:

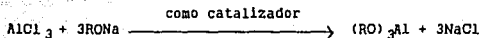
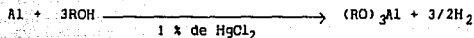


El ion carbonio (o complejo polarizado) ataca el anillo aromático. El producto final se obtiene por pérdida de un ion hidrógeno del ion carbonio aromático (3). La reacción total es:



2.3.4.4. ALCOXIDOS.

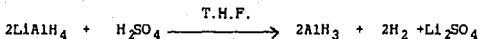
Todos son poliméricos, aun en solución en disolventes inertes. El isopropóxido tiene un amplio uso en la química orgánica como agente reductor de aldehidos y cetonas y puede prepararse por las siguientes reacciones :



Los alcoxidos se hidrolizan vigorosamente en agua.

2.3.4.5. HIDRUROS.

El hidruro de aluminio se obtiene por interacción del LiAlH_4 con H_2SO_4 al 100 por ciento en tetrahidrofurano.



En la interacción de LiAlH_4 con el AlCl_3 se forman intermediarios como AlHCl_2 .

El hidruro blanco es térmicamente inestable, posee una red tridimensional que es isoestructural del AlF_3 . Es un útil agente reductor en química orgánica y los productos formados son significativamente diferentes de los obtenidos por reducción con LiAlH_4 .

2.4. OBTENCION DEL ALUMINIO.

La bauxita no es una especie mineralógica definida y, este término designa a un mineral o mezcla de minerales esencialmente constituida de óxido de aluminio hidratado, óxido de hierro y silicatos de alúmina.

El orden de producción mundial por países es: (1) Jamaica; (2) Surinam; (3) Guyana Francesa; (4) Francia; (5) Puerto Rico.

El principal uso de la bauxita (90 por ciento), es la producción de alúmina (Al_2O_3) que se emplea en la elaboración de aluminio metálico. El cinco por ciento se utiliza para fabricar abrasivos y materiales refractarios, mientras que alrededor del tres por ciento se destina para producir otros compuestos de aluminio (1).

2.4.1. PRODUCCION DE ALUMINIO METALICO.

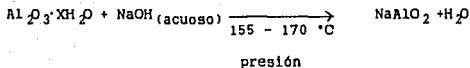
Como se mencionó en el capítulo No 1, en 1886 casi simultáneamente pero independientemente Charles Martin Hall en los Estados Unidos, y Paul Louis Toussaint Héroult en Francia, descubrieron la esencia del proceso electrolítico que hoy se emplea para producir aluminio en gran escala (3).

El proceso se puede considerar en tres etapas:

- 1) La preparación de alúmina pura (Al_2O_3) a partir de la bauxita.
 - 2) Reducción electrolítica de la misma.
 - 3) Purificación del aluminio obtenido en el paso 2.
- 1). A pesar de los años de búsqueda, estudio y experimentación, el único mineral aprovechable hasta ahora para la extracción del aluminio por este

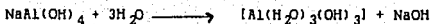
método es la bauxita; la alúmina se puede preparar a partir de otros minerales (como la greda arcilla o alunita), pero el costo del proceso es muy elevado y con rendimientos bajos en comparación con la bauxita. Este mineral ya extraído debe triturarse hasta obtener un polvo fino y su contenido de aluminio aumenta retirándole arcilla, sílice y óxido de hierro por tamizado, lavado, flotación y secado final. La bauxita secada y pulverizada se calienta de 150-170°C bajo presión con una solución concentrada de sosa caústica (NaOH). El proceso total es la conversión de casi todo el aluminio de la bauxita en aluminato de sodio, que es soluble mientras que permanecen no disueltos los compuestos de hierro, silicio y otras impurezas presentes en el mineral crudo.

En 1991, investigadores de Guanajuato reportaron que ya están obteniendo rendimientos superiores a los del método Bayer en la separación del aluminio a partir de alunita, a nivel de planta piloto.



La mayor parte de la materia insoluble se deja sedimentar y el resto se retira por filtrado a presión. La solución caliente de aluminato de sodio y exceso de hidróxido de sodio se coloca en tanques donde se diluye y enfría. La hidrólisis tiene lugar en la solución diluida con formación de hidróxido de aluminio insoluble e hidróxido de sodio soluble.

El compuesto insoluble de aluminio se separa, se lava, calienta en un horno a alta temperatura para deshidratar el material y formar la alúmina.



La solución alcalina en la cual se realizó la precipitación contiene hidróxido de sodio aprovechable, se concentra retirándole agua, para volver a usarla en la disolución del aluminio procedente de nueva bauxita.

2). El proceso electrolítico Hall-Héroult se realiza en recipientes de acero rectangulares revestidos con carbón que sirven como cátodos. Los ánodos son bloques de carbón suspendidos de un soporte común y sumergidos en el contenido de la celda de tal manera que quedan separados por lo menos cinco centímetros de cualquier metal que se forme en el fondo. El piso está ligeramente inclinado para permitir la extracción del aluminio metálico. (ver figura número 4).

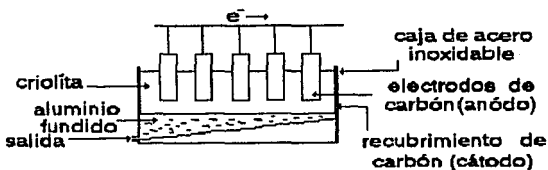


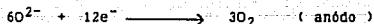
FIGURA No 4 Celda electrolítica

La criolita (Na_3AlF_6) se agrega primero y se funde. El calor para mantenerla así lo suministra la resistencia al paso de la corriente eléctrica de este material fundido. El punto de fusión de la criolita es de casi 1000°C y las sales como el fluoruro de calcio, se agregan para disminuir la temperatura de trabajo a unos 950°C . La densidad de la mezcla fundida debe mantenerse por debajo de la del aluminio metálico con el fin de reducir la

mezcla al mínimo y asegurar que el metal se recoja en el fondo de la celda. La criolita sirve como medio disolvente para la alúmina preparada como se describió en el paso número 1.

En el seno de la reacción tienen lugar varias reacciones que se pueden resumir como electrólisis de la alúmina. El ion aluminio se convierte en aluminio metálico en el cátodo, cubriendo los lados, el fondo de la celda y el metal fundido (su punto de fusión es de 660°C) se recoge como capa inferior de los líquidos inmiscibles. Regularmente se extrae de la celda por un tubo de drenaje. La alúmina debe agregarse a la celda a medida que marcha el proceso para mantener una solución aproximadamente al cinco por ciento.

Reacciones que se llevan a cabo en la celda electrolítica:



El oxígeno que se pone en libertad en los ánodos, ataca al carbón, formando monóxido de carbono y dióxido de carbono, los ánodos se consumen poco a poco y tienen que irse introduciendo en la mezcla reaccionante hasta reemplazarlos finalmente. Los óxidos de carbono se retiran de la celda mediante tuberías de escape. Por encima de la capa de criolita el aire tiende a enfriarse y solidificar el mineral expuesto formando una corteza de sólido.

El metal que sale se funde en bloques o lingotes de 25 kilos cada uno.

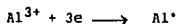
Este aluminio contiene impurezas de la celda. Cuando estas impurezas se retiran mediante una nueva fusión, el aluminio metálico llega a ser casi 99 por ciento puro, suficiente para muchos usos; cuando se va a hacer una aleación de aluminio, los elementos constituyentes se añaden usualmente en esta fase (1,4).

3). El proceso electrolítico de refinado debido a Hoopes puede emplearse para obtener un producto de casi 99.9 por ciento de aluminio. El éxito de este proceso depende de la posibilidad de ajustar las densidades de tres capas conductoras separadas, de manera que no se mezclen, mientras se verifica la conducción electrolítica. El aluminio que se va a purificar se convierte en una aleación con cobre de alta densidad. Esta, fundida, queda en el fondo de la celda, y como está en contacto con la placa de carbón del piso de la celda sirve como ánodo. La criolita fundida más los fluoruros pesados y la alúmina con densidad ajustada a un valor conveniente, sirve como capa intermedia. El aluminio fundido se forma en los cátodos de carbón y se colecta en la capa superior de la celda, sirviendo como cátodo.

La aleación que sirve como ánodo se encuentra en la parte inferior de la celda formandose así el aluminio el cual se disuelve formando el ion aluminio(III).

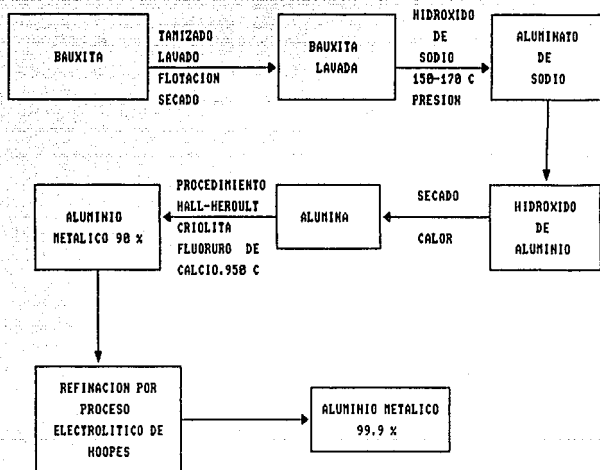


Este emigra a través de la capa de criolita hasta ponerse en contacto con la capa de aluminio que sirve de cátodo y se reduce a aluminio metálico (4).



Las impurezas se quedan en las dos capas inferiores. El aluminio que se extrae de la capa superior es de alta pureza.

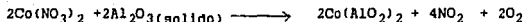
2.4.2 DIAGRAMA DE FLUJO



2.5. IDENTIFICACION Y CUANTIFICACION DEL ALUMINIO.

2.5.1. IDENTIFICACION.

La mayoría de los iones que forma el aluminio son incoloros el método más importante de separación aprovecha el hecho de que el hidróxido de aluminio precipita agregando amoníaco acuoso a soluciones de sales de aluminio o aluminatos, y no se redissuelve en exceso de reactivo (9). Una vez precipitado se puede identificar por la formación del azul de Thénard si se calienta con unas gotas de nitrato de cobalto de acuerdo con la siguiente reacción.



Existen también reactivos precipitantes orgánicos, la sal de amonio de ácido aurin tricarbóxico llamada aluminon, produce una coloración rojo brillante con iones de aluminio.

2.5.2. CUANTIFICACION.

El aluminio se puede cuantificar en material biológico mediante los siguientes métodos:

- a). Espectrofotometría de absorción atómica.
- b). Espectroscopía de emisión.
- c). Activación de neutrones.

Dado que la espectrofotometría de absorción atómica es el método de cuantificación más ampliamente usado nos referiremos a él.

2.5.2.1. ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORCION ATOMICA.

Esté método tiene una gran utilidad en el análisis de huellas de metal en material biológico; las muestras tienen que ser digeridas a extractos de metales y los metales tienen que ser disueltos para una eventual excitación cuando son introducidos a la planta. Los principios básicos en que se basa la absorción atómica son: la disociación de las sales del metal en la flama; la absorción de luz monocromática por el metal así como la longitud de onda característica del mismo. Esta absorción es proporcional al número de átomos presentes. La disminución en intensidad es detectada, amplificada y registrada por un sistema electrónico. Esta luz se pasa a través de la flama de monocromador desde la línea de resonancia, y se identifica por un sistema óptico de prismas. El detector es un tubo fotomultiplicador (10,34).

Este método tiene una gran ventaja sobre el método de activación de neutrones, el cual es muy elaborado por la dificultad en el manejo de la vida media del aluminio reactivo para ser cuantificado. Además la pre-irradiación del aluminio que se recomienda podría ocasionar contaminación de reactivos, lo cual sería peligroso (11).

2.6. USOS DEL ALUMINIO.

Como en estado puro el aluminio es muy ligero, blando y resistente a la corrosión, se usa aleado a otros metales para fabricar trailers, ventanas, puertas, automoviles, fuselajes de aviones, barcos, mobiliario, etc.

En la vida diaria lo encontramos en utensilios de cocina, papel aluminio, envases de refrescos, cerveza, leche, contenedor de cremas, pomadas y

recipientes en general.

En la industria farmacéutica sus sales se utilizan en antiácidos, astringentes, antitranspirantes, cosmeticos, adyuvantes de vacunas etc.

En la industria se utiliza la alfa-alumina como soporte de catalizadores y en cromatografía como sustrato inerte.

CAPITULO 3

TOXICOLOGIA

DEL

ALUMINIO

TOXICOLOGIA DEL ALUMINIO

3.1. ANTECEDENTES.

En la década pasada el aluminio fue reconocido como un metal tóxico, asociado a diferentes desórdenes clínicos, los cuales serán descritos en el presente capítulo.

La extensa distribución de este metal en la Tierra nos lleva a su uso constante en la vida diaria y pasar por alto las consecuencias causadas por sus efectos tóxicos, aunque no se ha encontrado una participación en procesos metabólicos existiendo así controversia en cuanto a su inocuidad o alguna propiedad tóxica, debido a la falta de experimentos y al poco conocimiento que se tiene de su distribución en el organismo (27).

3.2. ABSORCION DEL ALUMINIO.

Entre las principales fuentes que pudiesen causar una intoxicación se encuentran:

- a). Agua. En la que se ha encontrado en cantidades considerables de aluminio en solución, proveniente de las sales que se usan como floculantes o de la lixiviación de arcillas en medio ácido.
- b). Aire. Principalmente en zonas con un alto nivel de contaminación.
- c). Antiácidos. Los cuales contienen hidróxido de aluminio en suspensión (ver capítulo 4).
- d). Antitranspirantes. Los cuales contienen compuestos de aluminio que se

utilizan para contrarrestar la sudoración.

e). Contenedores y utensillos de cocina. Fabricados con aluminio.

3.3. DISTRIBUCION DEL ALUMINIO EN EL ORGANISMO.

El papel esencial del aluminio en el metabolismo humano no ha sido establecido ya que los experimentos realizados no han sido válidos por la presencia del aluminio en la dieta diaria.

Los niveles de aluminio en suero son de 37 mcg/l debido a que el aluminio se une en un 80 por ciento a la albúmina.

En estudios realizados en ratas, los incrementos del aluminio debido a la ingestión de este metal en sus alimentos, se encontro un aumento de aluminio en hígado, cerebro, testiculos y sangre pero no en pulmones.

Los altos niveles de aluminio encontrados en pulmones (200 - 300 mcg/kg) son debidos probablemente al aire respirado (31).

3.4. EXCRECION.

El aluminio absorbido es excretado en la orina y probablemente en la bilis pero, una pequeña cantidad de aluminio es absorbida por el tracto gastrointestinal. El aluminio aparece en orina hasta después de la ingestión de varias cantidades de éste y es eliminado como fosfato insoluble en las heces (11,13).

3.5. FUENTES DE INGESTION DE ALUMINIO.

3.5.1. AIRE.

Los efectos pulmonares atribuidos al aluminio ocurren por la inhalación de polvos de bauxita ($Al_2O_3 \cdot 3H_2O$), el resultado es fibrosis pulmonar por obstrucción de las vías respiratorias.

La inhalación fue usada como profilaxis de fibrosis pulmonar debido a la inhalación de partículas de sílice, esto nos sugiere que el ácido silícico y el aluminio compiten por un sitio reactivo común (14).

3.5.2. UTENSILIOS.

Diferentes experimentos (16) han demostrado que los diferentes utensilios de aluminio utilizados para cocinar tiende a desprender cantidades considerables de aluminio debido a la cocción de alimentos.

Koning (23) realizó el siguiente experimento: cocinó alimentos ácidos (rubarbo), básicos (zanahorias) y neutros (harina de avena), en recipientes de aluminio y de acero inoxidable encontrando los siguientes resultados: (ver cuadro siguiente).

ALIMENTO COCINADO	METAL DEL UTENSILIO	PORCIENTO DE ALUMINIO ENCONTRADO
RIUBARBO	ACERO INOXIDABLE	0.00055
	ALUMINIO	0.00162
ZANAHORIA	ACERO INOXIDABLE	0.00043
	ALUMINIO	0.00160
HARINA DE AVENA	ACERO INOXIDABLE	0.00051
	ALUMINIO	0.00089

Koning concluye que el contenido normal de aluminio en esos alimentos varia de 0.43 a 0.55 mg/ 100 g de alimento y si son cocinados en recipientes de aluminio, los niveles se elevan de 0.89 a 1.62 mg/ 100 g de alimento, con un mayor nivel en alimentos ácidos o básicos que en alimentos neutros. Este fenómeno se explica por la formación de iones Al^{3+} y aluminatos solubles a pH ácido o básico (15,17).

3.5.3. AGUA.

El agua es una de las principales fuentes para la absorción de aluminio, sobre todo en lugares con un alto contenido de sus sales en agua.

Se han reportado casos de osteomalacia dialítica, encefalopatía dialítica y osteodistrofia debido al uso de agua potable para la preparación de diálisis caseras (18,19,20,21) en lugares donde el contenido de aluminio disuelto en agua es elevado.

3.5.4. COMPUESTOS DEL ALUMINIO.

Los compuestos del aluminio como su hidróxido, utilizados en antiácidos, serán tratados más ampliamente en el siguiente capítulo.

3.5.5. ANTITRANSPIRANTES.

Los antitranspirantes son sustancias utilizadas para controlar la transpiración excesiva y el mal olor corporal.

Los agentes más usados tópicamente como antitranspirantes son: cloruro de aluminio, hidroxiclорuro de aluminio, sulfonato de aluminio y sulfato de aluminio.

El hidroxiclорuro de aluminio es el agente que se emplea más a menudo.

El uso de cloruro de aluminio ha declinado marcadamente debido a que se hidroliza en solución acuosa para producir hidróxido de aluminio y ácido clorhídrico:



La acidez de estas preparaciones tiene efectos deletéreos sobre las telas que están en contacto con la piel tratada. Se sabe que las sales de aluminio causan reacciones alérgicas en individuos susceptibles.

La efectividad de los antitranspirantes cuyo principio activo son sales de aluminio se fundamenta en su capacidad de difusión a través del

conducto sudoríparo, formando un gel de hidróxido obstructivo "in situ". Secundariamente el cloruro de aluminio que es más ácido tiene un efecto necrótico sobre el conducto sudoríparo (35).

Colagero (22) reporta entre los posibles efectos ocasionados por el uso de sales de aluminio:

a). Los iones aluminio se unen a los grupos carboxilo de la creatina ocurriendo un cierre funcional en los conductos del sudor.

b). Las sales del aluminio alteran la permeabilidad de los ductos del sudor al agua, ocasionando que el sudor se difunda por fuera del tejido dermal, en lugar de hacerlo hacia la superficie.

c). Los iones aluminio disminuyen la sudoración por interrupción de los impulsos neurológicos a la glándula sudorípara.

d). La teoría del electropotencial sugiere que los iones aluminio crean una fuerte carga positiva sobre la superficie de la piel, de este modo se invierte la polaridad del ducto del sudor y por lo tanto el flujo de la transpiración.

3.6. EFECTOS TOXICOS DE MAYOR GRAVEDAD.

3.6.1. ENCEFALOPATIA DIALITICA.

En 1972 fue reportada la aparición de un nuevo síndrome neurológico progresivo fatal en pacientes con deficiencia renal sometidos a prolongados

tratamientos de hemodiálisis (18).

En estos pacientes el primer síntoma reconocible fue un desorden en el habla, seguido por el desarrollo de demencia y convulsiones, posteriormente fue asociado a la acumulación de trazas del aluminio. Esta propuesta se basó en el incremento del contenido de aluminio en cerebro, músculo y hueso en personas afectadas; esto ocurre en pacientes que sufren deficiencia renal crónica después de tres a siete años de tratamiento. La fuente responsable del incremento de aluminio en pacientes con síndrome de encefalopatía dialítica se ha considerado que proviene originalmente de la ingestión oral de hidróxido de aluminio el cual ha sido administrado terapéuticamente para controlar las cantidades de fosfato en suero. Ahora se acepta de una forma más generalizada al aluminio como el factor tóxico número uno de la encefalopatía dialítica (25,38,52).

3.6.2. OSTEODISTROFIA DIALITICA.

El mayor problema en pacientes con deficiencia renal crónica en tratamiento hemodialítico intermitente es el dolor de huesos; esto se debe a una enfermedad metabólica de los huesos la cual es una consecuencia de la deficiencia renal crónica. El término de osteodistrofia dialítica es usado en estos pacientes que presentan una deficiencia progresiva metabólica de los huesos, y algunos aspectos patogénicos los cuales los distinguen de la osteodistrofia renal en pacientes que se encuentran bajo tratamiento dialítico. La osteomalacia es uno de los mayores componentes de la osteodistrofia dialítica y está asociada con la elevada incidencia de fracturas (37).

La incidencia y ámbito de progreso de esta enfermedad aparece sólo en ciudades pero también en centros de diálisis dentro de una ciudad. Una de las características de esta enfermedad es su desarrollo a pesar de mantenerse las condiciones de calcio y magnesio en suero a niveles que en personas sanas no tendrían consecuencias con el proceso normal de la desmineralización de los huesos (24).

La administración de medicamentos que contienen aluminio puede inducir deficiencia de fosfato en pacientes con función renal normal o también con deficiencia renal crónica. La hipofosfatemia es una de las causas más frecuentes de la osteomalacia (26).

3.6.3. OSTEOMALACIA HIPOFOSFATEMICA.

La osteomalacia hipofosfatémica es una complicación iatrogénica que se da por la administración oral de hidróxido de aluminio en pacientes con deficiencia renal crónica o en tratamiento hemodialítico (28), esta enfermedad también ha sido reportada en pacientes con hemodiálisis los cuales no han ingerido hidróxido de aluminio; en estos pacientes se detectó una mala absorción intestinal de fosfatos (26). Ahmed et al propusieron que en este tipo de pacientes, la osteomalacia se manifestó como un resultado de la combinación de una deficiente absorción intestinal del fosfato, la disminución del mismo durante el tratamiento de diálisis y una dieta baja en fosfato. La mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica padecen de osteomalacia hipofosfatémica inducida por aluminio (20,31).

3.4.4. ANEMIA.

Se ha demostrado que la anemia microcítica se desarrolla en pacientes sometidos a tratamiento de diálisis en las que se usa agua con un alto contenido de aluminio. Una causa probable del alto contenido de aluminio en agua potable es la adición de sulfato de aluminio como floculante de materia orgánica.

La anemia disminuye y la microcitocis desaparece después de la desionización del agua usada en las diálisis en virtud de que se reduce la exposición al aluminio en estos pacientes (18).

3.4.5. OTROS EFECTOS.

La toxicidad del aluminio ha sido supuesta en el paro cardíaco súbito, esto ocurre en algunos pacientes que sufren encefalopatía dialítica. Ellots et al (28) propusieron que el aluminio es un inhibidor de los sistemas enzimáticos que involucran ATP y magnesio. Altos niveles de aluminio en suero y tejido pueden ejercer un efecto cardiotóxico (35).

3.5. TRATAMIENTOS.

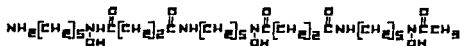
Las enfermedades causadas por el aumento de los niveles de aluminio son asociadas en pacientes expuestos a diálisis con soluciones alta en contenido de aluminio por periodos de varios años, en estos lugares el agua potable utilizada para la diálisis contenía concentraciones anormales de aluminio (50 a 500 mcg/l).

La utilización de un agente quelante como lo es la deferroxamina se

introdujo en 1979 para tratar un caso severo de encefalopatía dialítica (29,32), y después para tratar un caso de osteodistrofia dialítica. Clínicamente los resultados han sido sorprendentes, algunos pacientes con encefalopatía han perdido todos los síntomas de la enfermedad, y en los pacientes osteodistróficos el dolor de huesos asociados a la osteomalacia disminuyó.

La deferoxamina puede ser usada efectivamente para tratar casos donde el aumento del aluminio se deba a una deficiencia renal y se puedan eliminar los síntomas de la encefalopatía dialítica así como de la osteomalacia.

Químicamente la deferoxamina forma un complejo estable con el aluminio, el cual es mucho menos tóxico que el aluminio libre y éste puede ser eliminado por los métodos normales de diálisis. El aluminio puede ser eliminado en gran escala por tratamiento con deferoxamina (30).



DEFERROXAMINA

CAPITULO 4

ALUMINIO

EN

ANTIACIDOS

EL ALUMINIO EN ANTIACIDOS

En este capítulo se revisará cómo los antiácidos que contienen aluminio como principio activo pueden ser una fuente de contaminación por este metal y su interacción con otros medicamentos.

4.1. ANTIACIDOS.

Los antiácidos gástricos son bases débiles que parcialmente neutralizan la secreción gástrica ácida, elevando el pH gástrico por arriba de 4.0-4.5, se dividen en antiácidos sistémicos (como el bicarbonato de sodio) y no sistémicos (como el hidróxido de aluminio) (36).

4.1.1. EFECTOS DE ANTIACIDOS NO SISTEMICOS.

Un antiácido no sistémico neutraliza el contenido gástrico pero no tiende a causar alcalosis sistémica porque no solamente el catión es poco absorbido si no también el anión básico es recuperado en el intestino (39).

4.1.2. HIDROXIDO DE ALUMINIO.

El así llamado hidróxido de aluminio es en realidad una mezcla de hidróxido y óxido de aluminio hidratado. Los productos difieren en eficiencia antiácida según el proceso de fabricación y la antigüedad de los mismos. Las diferencias se deben en parte a la formación de polímeros y alúmina anhidra, que se disuelve muy lentamente en ácido. Los preparados líquidos reaccionan más rápidamente que los sólidos. Además las proteínas, los péptidos, aminoácidos y algunos ácidos orgánicos que se incorporan en la dieta deterioran

mucho la capacidad neutralizante del hidróxido de aluminio.

4.2. MECANISMO DE ACCION.

El mecanismo de acción del hidróxido de aluminio es función de su anión, esto es, la acción antiácida va asociada al complejo octaédrico hexacoordinado de aluminio. La disolución del hidróxido de aluminio está limitada por su K_{ps} (2×10^{-32}).

Se puede formular el siguiente mecanismo de disolución:

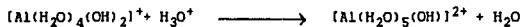


El hidróxido de aluminio continúa disolviéndose, puesto que en el medio ácido no se puede establecer este equilibrio.

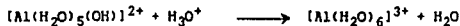
Conforme se van separando las moléculas de la fase sólida y van pasando a la disolución se convierten en cátion aluminio por reacción con el ácido clorhídrico presente en el jugo gástrico.



a continuación se verifica la siguiente reacción:



pudiendo tener una neutralización posterior



Es poco probable que esta reacción prosiga hasta su término, puesto que el pK_a de la reacción del cátion hexacoordinado aluminio llega al equilibrio cuando

se alcanza un pH de 4.0 (o un poco antes). Se puede calcular la relación aproximada de las formas hexacu pentacu, si se piensa en la existencia de un amortiguador que comprenda este par conjugado:

$$4 = 4.85 + \log \frac{[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})]^{2+}}{[\text{Al}(\text{OH})_6]^{3+}} = 0.14$$

$$\frac{[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})]^{2+}}{[\text{Al}(\text{OH})_6]^{3+}} = 0.14$$

Sobre la base de este cálculo se puede decir que, en el equilibrio final, un 10-15% de los cationes complejos de aluminio se encuentran en la forma de pentacu. De este modo debe cesar la disolución del sólido y como las moléculas de hidróxido de aluminio disueltas ya no se pueden neutralizar su concentración no puede exceder del valor permitido por el Kps del compuesto.

La concentración en el equilibrio es tan baja que no ejerce efecto en el pH final (41,46).

4.3. METABOLISMO DEL HIDROXIDO DE ALUMINIO.

Aunque el hidróxido de aluminio se considera no sistémico se produce cierta absorción en el tracto gastrointestinal, la fracción absorbida es muy pequeña, y las concentraciones sanguíneas del aluminio siguen siendo relativamente bajas en receptores normales, la cantidad de aluminio excretada en la orina es menor de 33 mcg por día (42). Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal que ingieren crónicamente hidróxido de aluminio, acumulan el metal en diferentes tejidos (43); la concentración plasmática del aluminio

puede llegar a mcg/ml (44,45).

El ion aluminio forma compuestos coordinados con gran variedad de sustancias, las reacciones con proteínas podrían explicar sus propiedades astringentes. El hidróxido de aluminio absorbe pepsina, pero la enzima absorbida permanece activa. El compuesto disminuye la excreción de uropepsina.

El hidróxido de aluminio es un absorbente efectivo, interfiere con la acción carminativa de la simeticona. Las partículas del hidróxido de aluminio húmedo son muy adhesivas y el compuesto es emoliente.

4.4. REACCIONES ADVERSAS.

El ion aluminio se combina con fosfato en el tracto gastrointestinal y es excretado como fosfato de aluminio insoluble ($K_{ps}=5.8 \times 10^{-19}$) su uso prolongado en personas que consumen una dieta pobre en fosfato puede causar una desmineralización de los huesos y producirse un estado igual al raquitismo (osteomalacia) (48).

Alfrey et al sugirieron que la encefalopatía de algunos pacientes sujetos a hemodiálisis puede deberse a la intoxicación por aluminio debido al consumo de antiácidos (43). Algunas personas son intolerantes a la acción astringente del aluminio sufriendo náuseas y vómitos.

Acúmulos de sales de ácidos grasos de aluminio pueden aparecer en las deyecciones. Se han reportado casos de obstrucción intestinal por una gran masa compuesta de sangre coagulada e hidróxido de aluminio (40).

El aluminio puede alterar la motilidad del tracto gastrointestinal por inhibición de acetilcolina que induce las contracciones.

Los medicamentos que contienen aluminio pueden aumentar el pH urinario (47).

Otros efectos atribuidos al hidróxido de aluminio son: náuseas, anorexia y debilidad muscular (43).

4.5. INTERACCIONES CON OTROS FARMACOS.

El hidróxido de aluminio retarda el vaciamiento gástrico y disminuye la absorción de indometacina, dicumarol, isoniacida y barbitúricos. Además, el hidróxido de aluminio disminuye la biodisponibilidad de indometacina e isoniacida. La biodisponibilidad de numerosas drogas es disminuida debido a su capacidad de formar complejos con el aluminio, como en el caso de las tetracinas con las cuales el aluminio forma quelatos insolubles.

El hidróxido de aluminio acelera la absorción y aumenta la biodisponibilidad del diazepam mediante un mecanismo desconocido (49,50).

El hidróxido de aluminio absorbe y disminuye la biodisponibilidad del propranolol, drogas antimuscarínicas, digoxina, clorpromazina y sulfadiazina. También interfiere en la acción carminativa de la simeticona (39).

4.5.1. INTERACCION CON OTROS ELEMENTOS.

El hidróxido de aluminio puede afectar la absorción de otros elementos en el tracto gastrointestinal y alterar la función intestinal. El aluminio inhibe la absorción de flúor y puede disminuir la absorción de calcio y compuestos de hierro y posiblemente la absorción de colesterol por la formación de un complejo de aluminio-pectina que une a las grasas con las fibras vegetales no comestibles (14).

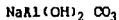
4.6. OTROS COMPUESTOS DEL ALUMINIO UTILIZADOS COMO ANTIACIDOS.

4.6.1. CARBONATO BASICO DE ALUMINIO.

Es un oxicarbonato de aluminio de composición indefinida, sus propiedades farmacológicas son similares a las de gel de hidróxido de aluminio, pero su capacidad de neutralización es mayor. Puede ligar un tercio más de fosfato que el hidróxido; la razón del supuesto mayor poder de retención no está aclarada, pero se usa como el mejor de los antiácidos en el tratamiento de la nefrolitiasis fosfática.

4.6.2. CARBONATO SODICO DE HIDROXIALUMINIO

(carbonato (1-) - hidroxialuminio monobásico)



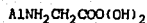
Combina en una sola entidad química propiedades del bicarbonato de sodio e hidróxido de aluminio. El fármaco es un ácido parcialmente sistémico. El carbonato de sodio restante reacciona rápidamente con ion hidrógeno, con la formación de anhídrido carbónico e hidróxido de aluminio. Se supone que este

Último ejerce una acción moderada sostenida de amortiguador más segura que la acción de algunas suspensiones de hidróxido de aluminio.

Sin embargo, los datos actuales publicados sobre las propiedades in vivo del carbonato de sodio de hidroxialuminio no son seguras y no es posible una verdadera comparación (40).

4.6.3. AMINOACETATO DE HIDROXIALUMINIO

(glicinato-N,O) dihidroxialuminio



Es una sal básica de aluminio y lisina. En la neutralización se usan cuatro iones hidrógeno, uno por cada grupo hidroxilo, uno para el grupo carboxilo y uno para el grupo amino. El ácido aminoacético demora la evacuación gástrica, pero también podría aumentar la secreción gástrica. Las afirmaciones de que la sustancia causa menos constipación que el hidróxido de aluminio no han sido probadas, pero hay menos aluminio por equivalente químico. La capacidad de neutralización es baja.

4.6.4. FOSFATO DE ALUMINIO



Reacciona lentamente con el ácido clorhídrico en el jugo gástrico dando cloruro de aluminio y ácido fosfórico. En el intestino delgado el ácido fosfórico se regenera en gran parte desde los constituyentes originales del antiácido, conservándose así el fosfato endógeno. El compuesto debe usarse como antiácido de preferencia al hidróxido de aluminio cuando es necesario evitar su interferencia en la absorción (51).

CAPITULO 5

NEUROTOXICOLOGIA

DEL

ALUMINIO

NEUROTOXICOLOGIA DEL ALUMINIO

5.1. GENERALIDADES

El aluminio ha sido asociado a diversos efectos neurológicos; la siguiente lista nos presenta un resumen de las principales fuentes que pueden contribuir a la exposición de dicho elemento:

- Agua
- Utensilios y contenedores de aluminio
- Formulaciones antiácidas
- Formulaciones antitranspirantes

Las elevadas concentraciones de aluminio han sido relacionadas como agentes tóxicos en humanos y animales de experimentación (53). La degeneración neurofibrilar ha sido observada en regiones del cerebro en las cuales se encontró que los niveles de aluminio eran elevados. La enfermedad de Alzheimer también ha sido relacionada con este elemento, así como en la terapia dialítica crónica en donde los pacientes con dicha enfermedad ingieren cantidades significativas de hidróxido de aluminio para balancear el metabolismo del fosfato (véase el capítulo 3).

5.1.1. CONDICIONES PATOLOGICAS ASOCIADAS CON LA EXPOSICION AL ALUMINIO EN SERES HUMANOS

- Enfermedad de Alzheimer (véase el capítulo 5)
- Encefalopatía dialítica (véase el capítulo 3)
- Osteomalacia (véase el capítulo 3) (55).

El desconocimiento de un mecanismo de acción específico del aluminio, nos conduce a realizar una revisión de este elemento sobre el sistema nervioso.

5.2. QUIMICA DEL ALUMINIO

El ion $Al(H_2O)_6$ sólo existe en soluciones ácidas ($pH=3$), y a un pH más básico se forman los complejos $[Al(H_2O)_5(OH)]^{2+}$ y $[Al(H_2O)_4(OH)_2]^+$. La mínima solubilidad es determinada por la formación de $Al(OH)_3$ a un $pH=6.5$. A un pH más básico se forma el ion aluminato $[Al(OH)_4]^-$, estas son las especies predominantes a un pH fisiológico 7.4, todas éstas, podrían interactuar con cationes fisiológicos, de las cuales la más importante es el Fe^{3+} unido a proteínas, especialmente unido a la transferrina (2 - 3 g/litro en plasma); citrato (0.1 mmol/litro en plasma); fosfato (2 mmol/litro en plasma y 10 mmol/litro intercelularmente); y el ácido silícico ($SiOH_4$), 21 mmol/litro en plasma como silicio (54).

La relativa fuerza de unión de las especies podría determinar el camino del aluminio "in vivo" y éste compite con otros iones metálicos como el magnesio II. Por ejemplo en la reacción de la hexocinasa, el primer paso en el metabolismo de la glucosa, en la cual el ATP-Mg está involucrado con la formación de glucosa-6 fosfato. In "vitro" el aluminio se une al ATP 10^7 más fuertemente que el magnesio II formándose así ATP - aluminio inactivo. Sin embargo, esta actividad es reestablecida en presencia de citrato, porque éste se une al aluminio 20^5 veces más fuertemente que el ATP. Por lo tanto, al prevenir el citrato la formación del complejo ATP-aluminio se forma el complejo activo ATP-magnesio. Este ejemplo podría ilustrar la importancia de la fuerza de unión relativa en los sistemas multicomponentes (89,90).

5.3 FISILOGIA DEL ALUMINIO

El aluminio es un metal con diferentes formas químicas, (capítulo 2), de las cuales depende su biodisponibilidad; existen formas de complejos insolubles del aluminio que pueden exhibir una baja biodisponibilidad pero existe la posibilidad de que alguna de estas formas puedan difundirse a través de las membranas celulares y almacenarse en la matriz intercelular (86).

En pruebas realizadas en ratas el aluminio administrado intraperitonealmente puede incrementar la permeabilidad de la barrera sangre-cerebro de pequeños péptidos (57). Es posible que el transporte del aluminio en el sistema nervioso central sea no sólo acumulativo sino que se incrementa cuando aumenta la exposición al metal. Nagyvany y Bradbury (59), demostraron los efectos hipocolesterolémicos de los complejos de aluminio en ratas alimentadas con una dieta rica en alginato de aluminio y sugirieron la posible formación de complejos lipídicos de aluminio.

Slanina et al (58), describieron diversos factores que influyen en la dieta, incluyendo fuentes de ácido cítrico las cuales favorecen un incremento significativo en los conductos de muchos órganos en ratas, e incrementan la retención de aluminio en cerebro y huesos de rata expuestas. Estos y otros factores incrementan la biodisponibilidad por lo que se requiere de un estudio más detallado.

5.3.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIODISPONIBILIDAD DEL ALUMINIO.

- La solubilidad a diferentes pHs.
- Amortiguadores.
- Factores en la alimentación (como el citrato).
- Formación de complejos lipídicos del aluminio.
- Daño en la membrana celular.

5.4. ESTUDIOS DE LA NEUROTOXICIDAD DEL ALUMINIO "IN VIVO".

Los estudios de los efectos del aluminio sobre los neurotransmisores y las enzimas asociadas en animales expuestos dan como resultado una extensa gama de posibilidades. Muchos factores denotan esta variabilidad debido a los múltiples estados químicos que pueden asumir las sales de aluminio por hidratación (60,61).

En 1980 Yates et al (62), reportaron decrementos en los niveles de la actividad de la colina acetil transferasa y acetiltransferasa en tejido de cerebro de conejos con degeneración neurofibrilar inducida por inyección intracisternal de cloruro de aluminio. En cerebro sano no se encontró ningún cambio en la actividad enzimática colinérgica. En un estudio similar en conejos utilizando cloruro de aluminio intracisternalmente, éstos mostraron alteraciones neuroquímicas significativas en la materia gris (63). Estudios posteriores reportados por Hetnaski et al (64) confirmaron lo anteriormente planteado.

Kosik et al (65), inyectaron cloruro de aluminio directamente en la espina dorsal de conejos y observaron un 39 por ciento de decremento de la colina acetiltransferasa. Bates y Boegman (66), también reportaron un decre-

mento en la actividad de la colina acetiltransferasa debido a la inyección intracraneal de cloruro de aluminio.

5.5. DATOS "IN VIVO" REPORTADOS DE LA NEUROTOXICIDAD DEL ALUMINIO.

1. Inyecciones intraventriculares (66).

- Alteraciones en los conductos neurotransmisores en sinaptosomas aislados.
- Decrementos de la actividad de la acetilcolinesterasa y la colina acetiltransferasa.

2. Alimentación.

- Decrementos de los niveles de dopamina en cerebro de ratas alimentadas con cloruro de aluminio.
- Decremento de la acetilcolinesterasa en cerebro.
- Alteración de la actividad de la dopamina, betahidroxilasa y fenil-N-metiltransferasa en el cerebro.
- Efectos por la variación del metal en la dieta (67).

5.6. DATOS "IN VITRO" REPORTADOS EN LA NEUROTOXICIDAD DEL ALUMINIO.

1. Sinaptosomas de cerebro en ratas

- Alteración de conductos de dopamina
- Decremento del conducto de colina y 5-HT-GABA (69)
- Decremento de utilización de glucosa
- Decremento del flujo de calcio. (Interacción con los canales de calcio) (68).

2. Estructura membranal aislada

- Alteración de fluidez en la membrana
- Alteración de los constituyentes de la membrana (70).

3. Cultivo de neuronas

- Decremento de la actividad de la colina acetiltransferasa en neuroblastoma

5.7. OTROS ESTUDIOS

La exposición al aluminio afecta neurotransmisores centrales. En un estudio en ratas realizado por Wenk y Stenimer (71), en el que trataban de examinar los efectos del aluminio en los niveles de catecolamina, observaron que éstos dependen de la ingestión diaria en la dieta de huellas de otros iones metálicos incluyendo cobre, zinc, hierro y magnesio. También encontraron que el aluminio logró disminuir los niveles normales de dopamina-beta hidroxilasa y fenil-N-metiltransferasa en la corteza, hipocampus y cerebelum de ratas con alimentación deficiente en cobre y zinc.

Otro trabajo relacionado con la neurotoxicidad del aluminio comenzó con el estudio en ratas utilizando cloruro de aluminio en un amortiguador de citrato a pH=6 por un periodo de 28 días (73). En este estudio se demostró un decremento aparente en la actividad de la acetil colinesterasa en cerebro homogenizado de ratas que ingirieron 0.12 por ciento de cloruro de aluminio, mientras que no encontraron cambios en la actividad de la acetilcolinesterasa en ratas que ingirieron 0.06 por ciento de cloruro de aluminio.

En contraste, las ratas de 8, 15 y 22 días de edad que fueron expuestas bajo las mismas condiciones que las ratas adultas mostraron un

decremento en la actividad de la acetilcolinesterasa cerebral. Este efecto se correlacionó en las ratas de 8 días de edad pero no pudo ser ratificado con los niveles de aluminio encontrados en cerebro.

Numerosos estudios cinéticos demostraron los efectos del aluminio sobre los conductos de neurotransmisores en preparaciones de células aisladas. Lai et al (72), mostraron que la colina es inhibida por el cloruro de aluminio aunque a concentraciones relativamente elevadas (aproximadamente 0.1 mmol).

Estos mismos investigadores demostraron que la ingestión por sinaptosomas de dopamina es estimulada por 0.1 mmol de cloruro de aluminio y es inhibida por un incremento de cuatro veces más en la concentración de aluminio.

Otros efectos del aluminio en la función de los neurotransmisores incluyen efectos directos en la sinapsis y la membrana neuronal. Por ejemplo, Wong y Lim (73), encontraron que el aluminio puede estimular la metilación de fosfolípidos en los sinaptosomas de cerebros de ratas, pero estos efectos fueron observados sólo a concentraciones milimolares de aluminio en el medio de ensayo. Recientemente Koenig y Jope (74), demostraron que el aluminio inhibe el influjo de calcio en sinaptosomas y esto condujo a un mecanismo específico de la neurotoxicidad del aluminio en la interacción de los canales de calcio en la membrana neuronal.

Los efectos directos del aluminio en las propiedades físicas de los lípidos en la membrana fueron demostrados por Vierstra y Haug (70). En experimentos con microorganismos del suelo, ellos encontraron que el aluminio produce un drástico decremento de la fluidez de los lípidos en la membrana y disminución de estos.

El aluminio también altera el estado físico del contenido de fosfatidilserina de las membranas e interactúa directamente con los constituyentes fosfolípidicos de ésta. (70).

Los estudios en marcadores colinérgicos en cultivo de neuronas indican un nivel elevado de sensibilidad a los efectos del aluminio. Miller y Levine (68) con varias concentraciones de cloruro de aluminio demostraron que la actividad de la colina acetiltransferasa de estas células fue inhibida por 10-50 μmol de concentración de la sal.

5.8 ALUMINIO Y ALZHEIMER

En 1906 Alois Alzheimer (1884-1915) describió el caso de una mujer que murió a los 51 años de edad después de una demencia que progresó con bastante rapidez y en cuyo cerebro se encontró el desarrollo de estructuras enrolladas en forma de filamentos, que ocupaban gran parte de todo el cuerpo de muchas células ganglionares de la corteza cerebral, existiendo también una gliosis difusa y una cantidad anormal de pigmento graso en las células nerviosas (85).

Otro cambio histopatológico encontrado fue la presencia de placas seniles con centro amorfo y homogéneo. Las placas eran más frecuentes en la corteza frontal y en el asta de Ammon.

En la enfermedad de Alzheimer la degeneración cortical es difusa y afecta las capas externas de la corteza cerebral, se puede localizar especialmente en los lóbulos frontales y temporales (75).

5.8.1 SINTOMATOLOGIA

La enfermedad de Alzheimer habitualmente se inicia entre los 50 y 60 años de edad aunque se ha informado de casos en personas más jóvenes. La enfermedad comienza en forma insidiosa, con una reducción en la espontaneidad, un deterioro intelectual progresivo y alteraciones en la conducta. No existe un patrón característico ni en la interacción intelectual ni en los trastornos de la conducta. En diversos grados y combinaciones, se presentan desorientación, defectos en el cálculo y en la información general, alteraciones en la memoria, y en la capacidad para el pensamiento correcto (78).

El papel etiológico del aluminio en la enfermedad de Alzheimer aún se encuentra dudoso aunque las manifestaciones patológicas de la enfermedad difieren de la encefalopatía dialítica, el aluminio ha sido identificado dentro de las enfermedades neuronales y en combinación con el silicio formando aluminosilicatos amorfos localizados en el centro de las placas seniles (76). La presencia del aluminio en estos sitios, los cuales pueden ser causa o consecuencia de esta enfermedad, nos lleva a pensar cómo es su absorción y mecanismos por los cuales es transportado al medio ambiente fisiológico (87).

La ingestión de aluminio es aproximadamente de 20 mg/día vía gastrointestinal y de 3-15 mcg/día vía inhalatoria, esto nos lleva a un nivel medio en plasma de 7 mcg/litro (80).

Una característica patológica descubierta en la enfermedad de Alzheimer es la distribución desigual en la degeneración neurofibrilar. Una distribución similar del agente patogénico puede ser esperada y es notable la variación en la concentración del aluminio en las regiones corticales (88).

La densidad de la degeneración neurofibrilar en los modelos experimentales es muchas veces superior a las encontradas en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la sorprendente alta concentración en tejido de 9-11 mcg/g (79) en algunas regiones del cerebro con la enfermedad de Alzheimer, comparada con el valor promedio de 14 mcg/g en cerebro de gato con degeneración neurofibrilar experimental, propone que el aluminio pueda ser un factor neurotóxico en esta enfermedad. No obstante, la posibilidad de que este elemento se encuentre en una forma inocua no puede ser excluido, sería necesario identificar los sitios de unión a tejido en la degeneración neurofibrilar y Alzheimer en la patogénesis de esta enfermedad. Por lo tanto, no todos los cambios patológicos en la enfermedad de Alzheimer son fácilmente explicados por estos descubrimientos (80).

La degeneración neurofibrilar es un descubrimiento patológico importante en la demencia senil y presenil del tipo de Alzheimer. Experimentalmente el aluminio induce degeneración neurofibrilar en neuronas de mamíferos superiores.

Crapper et al (80) encontraron altas concentraciones de aluminio en tejidos cerebral (de 9-11 mcg/g); estos autores propusieron que el aluminio tiene un papel de factor etiológico en la enfermedad de Alzheimer; al mismo tiempo encontraron cambios neurofibrilares experimentales en gatos al inyectarles cloruro de aluminio.

Por otro lado Troncoso et al (81), encontraron que en conejo la administración de sales de aluminio intracraneal, induce la acumulación de neurofilamentos en células nerviosas del sistema nervioso central. En neuronas motoras hay acumulación de neurofilamentos por lo que proponen un defecto en

el transporte axonal de neurofilamentos.

El aluminio puede ser un elemento neurotóxico ya que una de las consecuencias es la proliferación de filamentos de 100 Å de diámetro localizados en el citoplasma de neuronas. En 585 áreas muestreadas en 10 casos de enfermedad de Alzheimer, post-mortem, con un intervalo de edad entre 55 y 88 años, donde el diagnóstico se basó en la apariencia histológica específica, revelaron un elevado contenido de aluminio en algunas regiones, una frecuencia de 0.4 - 107 mcg/g de aluminio encontrado y el 28 por ciento de todas las regiones tuvo una concentración de 4 mcg/g (82).

Cinco de las seis biopsias de cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer también revelaron un alto contenido de aluminio; aunque la concentración citotóxica para las neuronas humanas es desconocida, la concentración citotóxica para las neuronas cerebrales de gatos parece estar situada entre los 4 y 6 mcg/g en peso seco (82).

5.9. EPIDEMIOLOGIA.

En un reciente estudio epidemiológico realizado por Vogt (83), supone una relación existente entre la concentración de aluminio en el agua potable y la frecuencia con que se presenta la demencia presenil de Alzheimer. Este estudio tiene un significado estadístico relacionado con el incremento de mortalidad por esta enfermedad y el incremento de la concentración de aluminio.

Los casos de mortalidad por demencia senil y presenil durante el periodo de 1969 a 1983 fueron evaluados en Suecia una población estándar de 3,250,000

habitantes. Los datos obtenidos fueron divididos en dos grupos :

(a) El registro de los certificados de defunción por demencia senil y presenil como causa primaria de muerte; este resultado fue de 1504 casos (0.046 por ciento).

(b) Demencia senil y presenil mencionada como uno de los cuatro factores asociados con las defunciones; esto ocurrió en 16,560 certificados (0.5 por ciento).

Por otro lado existe una relación entre la enfermedad de Alzheimer y las lluvias ácidas, ésto se basa en el hecho de que el aluminio es insoluble en agua a un pH neutro o ligeramente alcalino. Sin embargo, cuando se acidifica el agua de lluvia, nieve o descongelamiento de esta, el aluminio del suelo, fondo de los lagos o lagunas y tuberías empleadas para el transporte de agua, se vuelve relativamente soluble. Se estableció un indicador de la ingestión de aluminio a través del agua que se consume en el sur de Suecia, y se establecieron cinco zonas geográficas basándose en el incremento del aluminio en los lagos. La zona I contenía cantidades bajas de aluminio (20 mcg Al/litro) y la zona V en el sureste de Suecia, es la región con la concentración de aluminio más elevada (200 mcg Al/litro). La zona II y IV contenían niveles intermedios de aluminio. Las zonas IV y V recibieron una gran afluencia de lluvia ácida y por lo tanto se elevó de manera significativa la concentración de aluminio biodisponible. La zona V mostró un elevado índice de mortalidad asociada con la demencia senil y presenil de Alzheimer, también el riesgo de contraer la demencia fue cuatro veces más alta que en la zona I.

La distribución por edad y riesgo en la enfermedad de Alzheimer fue aproxima-

damente la misma en cada una de las zonas. Estos datos apoyan la hipótesis de que el aluminio juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Still y Kelly (84), realizaron un segundo estudio epidemiológico implicando la biodisponibilidad del aluminio. En este estudio se examinaron casos entre 1971 a 1979 en tres ciudades del sur de Carolina : Anderson, Horry y York; las personas de 55 años o más con estado mental sano, mostraron diagnóstico de demencia primaria degenerativa, demencia vascular u otro tipo de demencia. Estos tres condados fueron elegidos porque el poblado de Horry tenía 4.18 mg de fluoruro por litro de agua potable, no así Anderson y York, los cuales tenían niveles de 0.49 mg y 0.61 mg de fluoruro por litro respectivamente.

El aluminio y el fluoruro son mutuamente antagonistas compitiendo en la absorción en el intestino, a mayor cantidad de fluoruro en la alimentación diaria; el aluminio absorbido será menor. Este estudio epidemiológico demostró la hipótesis de que la biodisponibilidad del aluminio disminuyó al ser expuesto al fluoruro por lo menos en un periodo de 10 años alterando la incidencia degenerativa primaria.

Todos estos estudios nos demuestran la importancia de un conocimiento más profundo del papel tóxico del aluminio así como la necesidad de realizar estudios más específicos que demuestren el mecanismo de acción de este metal, así como la importancia de factores genéticos.

COMENTARIOS

Una de las características del aluminio es que abunda como compuesto en toda la tierra; esta presente en tierra, arcilla, minerales y rocas y aun en el agua pero no como metal.

La mayoría de los compuestos que forma el aluminio tienen formas aniónicas y catiónicas.

La exposición al aluminio y sus compuestos puede darse de las siguientes maneras:

a). COMIDA.

En un documento publicado (91) Se estimó que los norteamericanos ingieren de 3 a 100 mg de aluminio diariamente, quedando la mayoría de los adultos con un consumo entre 20 y 40 mg por día, el aluminio en la dieta puede provenir de diferentes fuentes:

1. Contenido natural. El consumo promedio de un adulto norteamericano se encuentra entre 2 y 10 mg de aluminio por día, como un contenido natural de la comida que se consume.
2. Aditivos no intencionales. Son los que se agregan a la comida al cocinarla, empacarla y manipularla con productos metálicos de aluminio.

b). AIRE.

Se encuentra tanto en el medio ambiente del trabajo como de la casa, particularmente como polvo de óxido de aluminio. La "American Conference of Governmental Industrial Hygienists", equipara la exposición al óxido de aluminio como "polvos molestos", y recomienda un valor máximo pernicioso para el aluminio y el óxido de aluminio de 10 mg por metro cúbico.

c). MEDICAMENTOS.

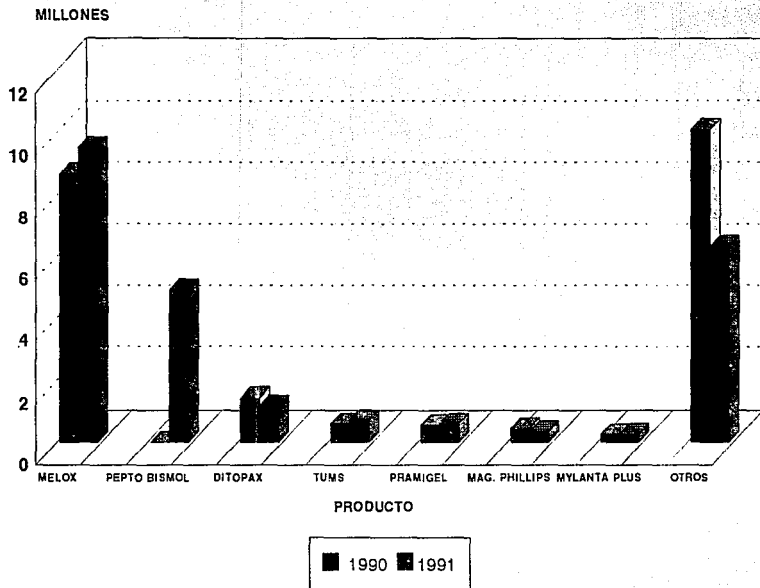
Una de las principales fuentes de intoxicación por aluminio se encuentra en las suspensiones que contienen hidróxido de aluminio, que se utiliza terapéuticamente en gastritis, úlceras y para prevenir hipérfosfatemia en enfermedades renales.

En condiciones normales el tracto gastrointestinal es permeable al hidróxido de aluminio pero en un desorden como las ya mencionados, el hidroxido de aluminio puede ser absorbido y acumulado en el organismo.

Uno de los principales problemas que presentan las suspensiones y tabletas de compuestos del aluminio es que son medicamentos de fácil adquisición por lo cual pueden ser adquiridos sin receta medica lo que provoca un consumo no controlado en su uso.

En la siguiente tabla se reportan las ventas de suspensiones de hidróxido de aluminio en México.

VENTA DE ANTIACIDOS



ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ALUMINIO.

- Encefalopatía dialítica.
- Osteomalacia hipofosfática.
- Enfermedad de Alzheimer

No existe una enfermedad que en sí se pueda asegurar que es inducida por el aluminio sin embargo se necesita efectuar un estudio más a fondo sobre la participación del aluminio en estas enfermedades.

En la bibliografía no se encontró algún estudio que se haya realizado en México sobre la toxicología del aluminio.

CONCLUSIONES

-Es necesario conocer las propiedades químicas del aluminio en solución, ya que por su solubilidad a pHs por debajo de cinco es un posible factor de intoxicación.

Se deben realizar estudios "in vivo" para comprobar si este elemento es inocuo o no y así poder restringir su uso en diferentes contenedores de alimentos y bebidas.

Llevar a cabo estudios epidemiológicos relacionados con la biodisponibilidad del aluminio.

El incremento de aluminio en tejido es un factor etiológico de la encefalopatía dialítica y un tipo específico de la osteomalacia, esto posiblemente se debe a complicaciones que se presentan durante los tratamientos de hemodiálisis.

En la presente revisión se encontró como un factor etiológico en la deficiencia de hierro y en la anemia hipocromática microcítica.

La ausencia de un modelo clínico ha hecho que la evaluación directa del papel del aluminio en la enfermedad de Alzheimer sea inespecífico por lo tanto, existe controversia al respecto. No obstante es clara la participación tanto del aluminio como de un factor genético.

Por lo anterior se recomienda que se tomen las siguientes precauciones:

- Evitar el uso de aluminio como contenedor en alimentos y bebidas ácidas.

- En caso del uso de recipientes de aluminio se debe evitar el uso de alimentos ácidos como el limón y el vinagre.
- Procurar no guardar alimentos en recipientes de aluminio para evitar el contacto prolongado entre estos.
- Restringir su uso en cosméticos y medicamentos.

En la encefalopatía dialítica se requiere el uso de fosfato de aluminio en suspensiones antiácidas, el uso de agua libre de aluminio y un monitoreo constante de la concentración de aluminio en suero del paciente.

GLOSARIO

G L O S A R I O

1. **CARMINATIVO:** Se denomina así a diversas sustancias de origen vegetal -como la menta , canela, anís, romero, vainilla, clavel, nuez moscada, etc.- que emanan un olor característico y que resultan eficaces contra la flatulencia gástrica y el meteorismo (gases) intestinal, al favorecer el eructo y las ventosidades , por medio de los cuales se expulsa el gas del estómago y de los intestinos.

2. **FLATULENCIA:** Producción abundante de gases de origen gástrico o intestinal que se eliminan en el primer caso por la boca (eructos) y en el segundo caso por vía anal (ventosidades anales).

3. **OSTEOMALACIA:** Enfermedad adquirida que dificulta la calcificación de la sustancia osteoide. Se observa reblandecimiento de los huesos, cuya flexibilidad y fragilidad hacen imposible la realización de sus funciones. Hay insuficiencia en la formación de hueso nuevo y reabsorción gradual del cortical y esponjoso.

4. **ENCEFALOPATIA:** Se denomina así cualquier enfermedad del cerebro (encefalo).

5. **OSTEODISTROFIA:** Se denomina así a cualquier enfermedad de los huesos (osteopatía) de naturaleza no inflamatoria ni tumoral que altere la íntima estructura de los mismos.

6. **HIPERFOSFATEMIA:** Presencia de cantidades anormales del compuestos de fosforo en la sangre .

7. HIPOFOSFATEMIA: Disminución de los valores de fosfatos en el suero sanguíneo. El valor normal de fosfato inorgánico en suero de adultos es de 3.0 - 4.5 mg / 100 ml.

8. MICROCITOSIS: Aumento en el número de microcitos.

9. MICROCITOS: Eritrocitos anormales (anormalmente pequeños).

10. COLINERGICO: Estimulado o transmitido por la acetilcolina, se aplica a las terminaciones nerviosas parasimpáticas.

11. CATECOLAMINA: Nombre genérico de las aminas derivadas del catecol o 1,2- bencenodiol. Las más importantes son la adrenalina, noradrenalina y su predecesor la DOPA, de acción simpatomimética.

12. CEREBELO: Es el órgano central que precide la coordinación de los movimientos musculares, el sentido de la orientación corporal y el mantenimiento del equilibrio.

13. CORTEZA: En el cerebelo se distinguen la sustancia gris y la sustancia blanca.- la primera forma la "corteza" (parte externa) de los dos hemisferios cerebelosos y los nucleos internos.

14. Kps: constante del producto de solubilidad de una sustancia.

15. RIUBARBO: Planta poligonasea, con hojas radicales grandes, dentadas, flores amarillas o verdes. Fruto seco y rizoma de sabor amargo, usado como purgante.

16. FOSFATIDILSERINA: Es un fosfoglicerido o glicerilfosfatido, se encuentra casi por completo en las membranas celulares: en las grasas de depósito aparecen solo en pequeñas cantidades.

17. DROGAS ANTIMUSCARINICAS: Bloqueadores de los receptores muscarínicos del sistema parasimpático.

18. AMILOIDES O AMILOIDEO. Sustancia glucoproteica insoluble depositada en la degeneración amiloide.

19. DEMENCIA. Es la pérdida progresiva -a veces hasta su total abolición de las diversas funciones y actividades de la vida psíquica: inteligencia, memoria, voluntad, afectividad, sentido ético.

20. DEMENCIA SENIL: Se presenta en la edad avanzada y es debida a la escasa nutrición sanguínea del cerebro consecutiva al endurecimiento a la constricción de las arterias cerebrales por el proceso arterioesclerótico.

21. DEMENCIA PRESENIL: Esquizofrenia. Grave enfermedad mental que consiste en un proceso de disociación de las diversas facultades mentales.

22. HIPOCOLESTEROLEMICOS: Compuestos que provocan la disminución en sangre.

23. INYECCION INTRACISTERNAL: Se realiza dentro del espacio subaracnoideo en el cerebro.

24. HIPOCAMPUS: Parte basal del cerebro localizada por debajo del cuerpo calloso.

25. SINAPSIS: Unión especial que se establece entre la prolongación del axón de una célula nerviosa y el cuerpo celular de otra neurona.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Gadeau Robert, Pierre Barrand (1976)
ENCICLOPEDIA DEL ALUMINIO,
Bilbao: Urmo.
2. Greenwood N.N. and Earnshaw A. (1984)
CHEMISTRY OF THE ELEMENTS,
Toronto: Pergamon Press.
3. Cotton Albert F. y Wilkinson Geoffrey (1986)
QUIMICA INORGANICA AVANZADA,
México: Limusa.
4. Whittaker Roland M. (1980)
QUIMICA GENERAL,
México: Continental.
5. Araneo Antonio (1980)
QUIMICA ANALITICA CUALITATIVA,
México: Mc Graw - Hill.
6. Sienko Michell J. y Plane Robert A. (1986)
QUIMICA PRINCIPIOS Y APLICACIONES,
México: Mc Graw - Hill.
7. Fessenden Ralp, Fessenden Joan. (1983)
QUIMICA ORGANICA,
México: Grupo Editorial Iberoamerica.
8. Rakoff Henry, Rose Norman (1988)
QUIMICA ORGANICA FUNDAMENTAL,
México: Limusa.
9. Vogel Arthur I. (1980)
QUIMICA ANALITICA CUALITATIVA,
México: Kapelusz.
10. Krishnan S.S., Gellespie K.A., Crapper D.R.,
Analytical Chemistry, 1972, 44, 1469 - 1470.
" Determination of aluminium in biological mate-
rial by atomic absorption spectrophotometry".
11. Venugopal B., Luckey T. D. (1978)
METAL TOXICITY IN HAMMALS,
New York: Plenum Press.
12. Carson B. L., Ellis H. V., Mc Cann J. L. (1987)
TOXICOLOGY AND BIOLOGICAL MONITORING OF
METALS IN HUMANS,
Michigan: Lewis Publishers.

13. Undergood E. J. (1977)
TRACE ELEMENTS IN HUMANS AND
ANIMAL NUTRITION
New York: Academic Press.
14. Klassen C. D. (1986)
TOXICOLOGY THE BASIC SCIENCE OF POISONS
Macmillan Publishing Company.
15. Poe C. F., Leberman J.M., Food Technology, 1979,
1 - 4. "The effect of acid food on aluminum
cooking utensils".
16. Tennakone K., Nature, 1987, 335, 202. "Aluminum
leaching from cooking utensils".
17. Trapp A. Gorge, The New England Journal of Medi-
cine, 1981, 304 (3), 172-173. "Aluminum pots as a
source of dietary aluminum".
18. Parkinson I. S., Ward M. K., Kerr D. N., Journal
Clinical Pathology, 1981, 134, 1285 - 1294.
"Dialysis Encephalopathy bone disease and anemia:
the aluminum intoxication syndrome during regu-
lar haemodialysis".
19. O'Hare J. A., Murnaghan J. D., The New England
Journal Medical., 1982. 306 (11), 654-656. "Rever-
sal of aluminum -induced haemodialysis anemia by
a low-aluminum dialysate".
20. Ward M. K., Feest T. G., Ellis H. A., Parkinson
I. S. Kerr D. N. The Lancet, 1978, 841-845.
"Osteomalacic dialysis osteodistrophy:
evidence for a water borne aetiological agent,
probably aluminum".
21. Platts M. M., Goode G. C., Hislop J. S., British
Medical Journal, 1977, 657-660. "Composition of
the domestic water supply and the incidence of
fractures and encephalopathy in patients on home
dialysis".
22. Calogero A. Cosmetics and toiletes, 1985,
Antiperspirants OTC Regulatory StV., atus
Deodorants and Antiperspirants
Documentary, Vol. 100 , 47-53.
23. Konning H. John, The New England Journal
of Medicine, Vol. 304, No. 3, 173.

24. Varghese J. F., Moorhead and Wills M. R. ,
The Lancet, II, 1973, 985 - 988. " Plasma calcium
and magnesium fractions in chronic - renal-
failure patients on maintenance haemodialysis " .
25. Backer P. Ackrill, W.R. Catell, Stamp, Watson L.
British Medical Journal, 1974, 150 - 152, Vol. 3
"Iatrogenic Osteomalacia and Myopathy due to
Phosphate Depletion " .
26. Ahmed Varghese, Wills M.R. , Meinharde E. Skinner
R.K., Baillo R.A. Moorhead J.F., The Lancet, II,
1976, 439 - 443. " Persistent Hypophosphatemia
and osteomalacia in dialysis patients not or oral
phosphate - binders response to dihydrotachystrol
therapy " .
27. Stanley Brown, Savori J., (1983)
CHEMICAL TOXICOLOGY AND CLINICAL CHEMISTRY
OF METALS.
New York : American Press
28. Elliot. Mac Donald, Fel., The Lancet, I, 1978,
1203. "Aluminum toxicity syndrome".
29. Ackrill R., Ralson A., Day P., Hodge C., The
Lancet, I, 1980, 692-693. "Successful removal of
aluminum from patient with dialysis encephalo-
pathy".
30. Kruck T. P., Kalow W., Journal of Chromatography,
1985, 123-130. "Determination of deferoxamine
and a major metabolism by high-performance liquid
chromatography".
31. Ward M. K., Ellis H. A., Feest T. G., Parkinson
I. S., Kerr D. N., The Lancet, I, 1978, 841-845.
"Osteomalacic dialysis osteodistrophy: evidence
for a water-born aetiological agent probably
aluminum".
32. Platts M. M., Hislop J.S., The Lancet, II, 1976,
98. "Aluminum and dialysis encephalopathy".
33. Trapp George, Life Science, 1983, 33, 311-316.
"Plasma aluminum is bound to transferrin".
34. Douglas A., Skoog. (1983).
ANALISIS INSTRUMENTAL
México: Iberoamericana
35. Issebacher Kurt J. (1980)
HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE
México: Mc Graw-Hill

36. Villalobos Pirez J. (1982)
GASTROENTEROLOGIA Vol. 2
México: Méndez Oteo
37. Parkinson I. S., Ward M. K., Feest T. G., Fawcett R. W., Kerr D. N. The Lancet, I, 1979, 406-409.
"Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy: recovery after interruption of aluminum intake".
38. Poisson Michel, Mashlay R., Lebkiiri F., British Medical Journal, 1978, 1610-1611. "Dialysis encephalopathy recovery after interruption of aluminum intake".
39. Goodman Gilman (1981)
LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA
México: Panamericana
40. Smlyh R. D., Hergzeg T., Wheatley, Hause W., Reavey Cantwell N. H., Journal Pharmaceutical Science, 1976, 65, 1045-1047. "Correlation of in vivo and in vitro methodology for evaluation of antacids".
41. Disher Clarence A. (1966)
QUIMICA INORGANICA FARMACEUTICA
México: Alhambra
42. Kaehny W. D., Hegg A. P., Alfrey A. C., New England Journal Medical, 1977, 296, 1389-1390.
"Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum containing antacid".
43. Alfrey A. C., Le Geendre G. R., Kahny W. S., New England Journal Medical, 1976, 294, 84-188.
"The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication".
44. Berlyne G. M., Ben-Ari J., Pest D. and Weingberger J., The Lancet, II, 1970, 494-496. "Alumina form aluminum resins in renal failure".
45. Cooke N., Taitelbaum S., Avioli L. V., Arch. Intern. Medical, 1989, 138, 1007-1009. "Anti acid-induced osteomalacia and nephrolithiasis".
46. Ruiz Loyola B., James Molina G., Arredondo Lazarrini R., Ortega Cubas C., Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 1989, 20 (3), "Control de calidad de medicamentos analíticos en suspensión".

47. Gibaldi Milo, Grudhofer B., Levy Gerhard. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1974, 16, 520 - 525. "Effect of antiacid on pH of urine".
48. Kaheny W., Hegg A., Alfrey A., *The New England Journal of Medicine*, 1977, 296, (24), 1389-1390. "Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum containing antiacids".
49. *Essentials of Pharmacology induction to the principles of drug action.* "Drugs affecting the gastrointestinal system" Harper and Row Publishers . 2a. Ed. (1976)
50. Littman Armand, *Gastroenterology*, 1977, 52, (6), 948-951. "Reactive and non reactive aluminum hydroxide gels".
51. Fordtran J. S., Morawski S. G., Richardson C. T., *The New England Journal Medical*, 1973, 288, 923-928. "In vivo and in vitro evaluation of liquid antiacids".
52. Dent C. E., Winter C., *British Medical Journal*, I, 1974, 551-552. "Osteomalacia due to phosphate depletion from excessive aluminum hydroxide ingestion".
53. Martin R. B., *Clinical Chemistry*, 1986, 32, 1797 - 1806. "The chemistry of aluminum as related to biology and medicine".
54. Birchall J. D., Chappell J. S., *Clinical Chemistry*, 1988, 34, 265-267. "The chemistry of aluminum and silicon in relation Alzheimer's disease".
55. Crapper Mc. Lanchlan, D. R. *Neurobiol. Aging*. 1986, 7: 525 - 532 "Aluminum and Alzheimer's Disease".
56. Birchall J. D., Chapel J. S., *The Lancet*, 1988, 1008 - 1010. "Aluminum chemical physiology and Alzheimer's disease".
57. Banks W.A., M. Kastin A.J., *The Lancet*, 1981 1227 - 1229. "Aluminium increases permeability of the blood - brain barrier to labelled DSIP and beta - endorphin : Possible implications for senile and dialysis dementia

58. Slanina P., French W., Bernhardson A., Cedergren A., Mallason P., *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1985, 56:331 - 336 "Influence of dietary factors on aluminum absorption and retention in the brain and bones of rats"
59. Nagyvary J., Bradbury E.L., *Biochem Biophys Res.*, 1977,77: 592 - 598 "Hypocholesterolemic effects of aluminum complexes"
60. Burrows, W.D., *CRC Crit. Rev. Environ. Cont.*, 1977,7:167 - 216. "Aquatic aluminum :Chemistry toxicology and environmental prevalence".
61. Driscoll C.T., Baken J.P., Bisogni J.J., Schofield C.L. *Nature*, 1980,284:161-164. "Effect of aluminum speciation on fish in dilute acidified waters".
62. Yates C.M., Simpson J., Russel., Gordon A. *Brain Research*, 1980,197:269-274 "Cholinergic enzymes in neurofibrillary degeneration produced by aluminum".
63. Simpson J., Yates C.M., Whyler D.H., Wilson H., Dewar A.J., Gordon A., *Neurochemical Research*, 1985,10 229-238. "Biochemical studies on rabbits with aluminum induces neurofilament accumulations".
64. Hetnarski B., Wisniewski H., Iqbal K., Dziedzic J.D., Lajtha A., *Annals of Neurol*, 7:489-490. "Central cholinergic activity in aluminum - induced neurofilament accumulations".
65. Kosik K.S., Bradley W.G., Good P.f., Rassol C., Seikoe D.J., *Journal Neurophatol. Exp. Neurol.*, 1983, 42:365-375. "Cholynergic function in lumbar aluminum myelopathy".
66. Bates L.A., Boegman R.J., *Can. Fed. Biol. Soc.*, 1983, 26:144, "The functional implications of experimentally produced neurofibrillary tangles on axonal transport"
67. Marquis J.K., *Bull Environm. Toxicol*, 1982, 29: 43-49. "Aluminum neurotoxicity: An experimental perspective".
68. Miller C.A., Levine E.M. *Journal Neurochemistry*, 1976,22:751-758. "Effects of aluminum salts on cultured neuroblastoma cells".

69. Sturman J.A., Wisniewski H.M., Shek J.W., Neurochemical Research, 1983, 8: 1097 - 1109, "High Affinity uptake of GABA and glycine by rabbits with aluminum induced neurofibrillary changes".
70. Viestra R., Haug A., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1978, 84: 138-143. "The effect of aluminum on the physical properties of membrane lipids in *Thermoplasma acidophilus*".
71. Wenk G.L., Stemmer K.L., Neurotoxicology, 1981, 2: 347-353. "The influence of ingested aluminum upon norepinephrine and dopamine levels in the rat brain".
72. Lal J., Lyn L., Davison A.N., "Journal Inorganic Biochemistry, 1982, 215-225. "Effects of cadmium (2+), manganese (2+), aluminum (3+) on rat brain synaptosomal uptake of noradrenaline and serotonin".
73. Wong P.C., Lim L., Biochem. Pharmacol., 1981, 30: 1704-1705. "The effects of aluminum, manganese and cadmium chloride on the methylation phospholipid in the rat liver synaptosomal membrane".
74. Koenig M.L., Jope S.R., Journal Neurochemistry, 1987, 49: 316 - 320. "Aluminum inhibits the fast phase of voltage dependent calcium influx into synaptosomes".
75. Kolb Lawrence C. et al (1983).
PSIQUIATRIA CLINICA MODERNA.
México :La Prensa Médica Mexicana S.A.
76. Perl D.P., Brody A.R., Science, 1980, 208: 279 - 299. "Alzheimer's disease: x-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle - bearing neurons".
77. Massey R. Taylor D. (1991).
ALUMINUM IN FOOD AND THE ENVIRONMENT
London: Royal Society of Chemistry.
78. Henry E. Bernard P. (1978)
TRATADO DE PSIQUIATRIA.
New York: Toray- Masson.
79. Crapper D.R., Krishnan S.S., Science, 1973, 180. "Brain aluminum. Distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration".

80. Crapper D.R., Dalton A.J., *Physiol, Behav*, 1973, 925 - 934. "Alterations in short term retention, conditioned avoidance response acquisition and motivation following aluminum induced neurofibrillary degeneration".
81. Troncoso J. C., Haffman P. N., Griffin J. W., *Brain Research*, 1985, 3423: 172-175. "Aluminum intoxication: a disorder of neurofilament transport in motor neurons".
82. Crapper D: R., Krishnan S. S., *Quittkat Brain Research*, 1976, 99:67-80. "Aluminum neurofibrillary degeneration and Alzheimer's disease".
83. Vogt T., Statisk S., *Oslo-Kougsvinger Sosiale*, 1986, *Okoumiske Studier*, 61
84. Still C., Kelley P., *Neurotoxicology*, 1980, *Special Issue*, 125.
85. Candy J. M., Kilnowski J., Perry R., Perry E., Fairbairn A., Oakley A., Carpenter T., Atack J., Blessed G., Edwarson J., *The Lancet*, 1986, 354-357. "Aluminosilicates and senile plaque formation in Alzheimer's disease".
86. Wilsniewski H., Korthals J., Kapeloff L., Ferszt., Chusid J., Terry T., *Neurotoxicology*, 1977, 313 - 315. "Neurotoxicity of aluminum".
87. Chusid Joseph, (1983)
NEUROANATOMIA CORRELATIVA Y NEUROLOGIA
FUNCIONAL.
México: El Manual Moderno.
88. Perl D. P., Good P. F., *Alzheimer's disease and associated disorders*, 1988, 2, 3. "Microprobe trace element studies of Alzheimer's disease and related disorders, a review".
89. Venturini M., Berthon G., *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1989, 37: 69-90. "Aluminum Speciation studies in biological fluids. Part 2. Quantitative investigation of aluminum-citrate complexes and appraisal of their potential significance in vivo".
90. Martin B., *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1986, 28: 181-187. "Citrate binding of Al (3+) and Fe(3+)".

91. Morales, C. Jorge A. Revista de la Asociación,
Mexicana de Higiene y Seguridad A.C., Octubre
1992: 30-39. La Salud y el Aluminio.