

PALABRAS DE SALUTACION

Excmo. Sr. Director
Excmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores. Amigos todos.

Mis primeras palabras, las que salen del corazón han de ser profunda gratitud, hacia los Excmos. Sres. miembros de esta Real Academia de Farmacia que con enorme benevolencia y generosidad me acoge hoy en su seno en el sillón que ocupaba el Excmo. Sr. D. Ramón Madroñero Peláez. La Real Academia de Farmacia constituye desde sus orígenes, desde que en 1932 un grupo de entusiastas farmacéuticos creara la Academia Nacional de Farmacia que posteriormente se transformó en la Real Academia de Farmacia, el ágora en donde sabios, y por ello amigos, debaten fraternalmente los últimos avances del saber y del quehacer farmacéuticos.

Expreso públicamente mi especial agradecimiento a los Excmos. Sres. Académicos que avalaron mi solicitud para ingresar en esta Academia. Al Prof. Doadrio compañero en muchas actividades docentes bajo cuyo Decanato tuvo la Facultad de Farmacia de la UCM un floreciente desarrollo, al Excmo. Sr. Dr. Portolés científico de alto y reconocido prestigio y al Profesor Espinos, quien literalmente me empujó a hacer mi solicitud y el que de acuerdo con Marcial debe ser rico, ya que posee las únicas riquezas que llegamos de verdad a poseer; las que hemos dado.

Permitásenos, expresar por otro lado mi satisfacción por este nombramiento de Académico de número de la Real de Farmacia que estrecha aún más mi unión con la Ciencia del Medicamento, con el producto que culmina el quehacer médico y que restablece la salud, o al menos pretende hacerlo. Desde poco después de terminar la carrera de Medicina, he estado vinculado a la Farmacia. Desde 1953 he ejercido la docencia en la Facultad de Madrid a través de los distintos puestos Académicos para culminar como Catedrático de Higiene y Sanidad en las Facultades de Farmacia y Medicina de la inolvidable Universidad compostelana y nuevamente en la Complutense de modo ininterrumpido hasta 1987-88 en que en virtud de la aplicación de la LRU debí cesar en esa vinculación que sin embargo continua a través de los Cursos del Doctorado y dirección de Tesis doctorales.

La familia es la base de la sociedad. Todo lo que suponga su fortalecimiento equivale a la mejor salud espiritual y material de la comunidad. Yo tuve la suerte de educarme en una familia cristiana donde aprendí a ser persona y a estimar el trabajo como el modo de

ayudar a los demás y a uno mismo. De mi padre, médico de Sanidad Nacional, prestigioso Cuerpo, al que yo también pertenezco y para al que los españoles deben una importante deuda de gratitud, que se pone cada vez más de manifiesto.

En este capítulo de agradecimientos ocupan un lugar importante mis maestros. A los que me formaron, me orientaron y me ayudaron. Muchos y muy prestigiosos los he tenido y tengo. Entre ellos sólo puedo destacar a los que me introdujeron en el vasto campo de la Higiene y de la Medicina Preventiva. A mi padre nuevamente, al Profesor Palanca Catedrático de Medicina que llegó a Presidente de la Corporación hermana y al Prof. Piedrola Gil quien con su dedicación y ejemplo formado a miles de alumnos que multiplican su esfuerzo por toda la geografía española. He sido alumno del Profesor Piedrola primero en el Instituto de Higiene Militar situado en la calle de la Princesa, en donde — como siempre con pocos medios— se trabajaba e investigaba con una gran altura. Esta Institución hoy llamada Instituto de Medicina Preventiva Capitán Médico Ramón y Cajal, precisamente a iniciativa del Profesor Piedrola ha sido la primera escuela de formación de especialistas de España y aún continúa con gran prestigio su tarea.

El reglamento exige que para acceder a una plaza de Académico de Número exista vacante que ordinariamente se debe al fallecimiento de un Académico. Esto lleva al Académico electo al desarrollo de sentimientos encontrados. De un lado el pesar por la desaparición siempre, y aún más en este caso, prematura, de quien como el Prof. Madroñero ha dado un gran prestigio a la ciencia química. Por otra parte aquella circunstancia señala una figura que imitar, un arquetipo de virtudes y de méritos que pueden servir de espejo y guía en las tareas académicas y el compromiso de dejar, cuando Dios quiera, a quien me suceda en esta Real Academia, el relevo que hoy tomo del Prof. Madroñero. A este desconocido sucesor, le envío desde ahora un entrañable abrazo.

El Prof. D. Ramón Madroñero Peláez nació en Cervera del Río Alhama (Logroño) el 25 de marzo de 1927. Estudió Ciencias Químicas en la Universidad de Madrid en la que obtuvo el título de licenciado y el de Doctor con la calificación de Sobresaliente y Premio Extraordinario en 1953. Durante la etapa de su formación obtuvo, por méritos, numerosas becas entre las que destacamos las de los Patronatos de Alfonso X el Sabio, de Juan de la Cierva, una de las cuales le permitió ampliar estudios en el Dison Perrins Laboratory de la Universidad de Oxford bajo la dirección de Sir Ewart Jones. Por su labor investigadora ha recibido numerosos premios, tales como el de Alfonso X el Sabio y el Francisco Franco de Ciencias. Ha ocupado importantes puestos en los que desarrolló su personalidad investigadora especialmente en el Consejo de Investigaciones Científicas en donde ocupó diversos puestos desde Colaborador Científico a Jefe de Departamento. Es autor de numerosos trabajos de investigación, todos ellos importantísimos en los que hace aportaciones importantes. Mi desconocimiento de la química me impide hacer una valoración de los mismos pero sí destaco la importancia de sus investigaciones sobre la estructura química de los medicamentos y su potencial terapéutico y la importancia de provocar variaciones estructurales para aumentar su utilidad terapéutica.

Por todos estos hechos mereció diversas condecoraciones entre las que destaco la Encomienda de la Orden de Alfonso X el Sabio que culminaron con su nombramiento como Académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia y Numerario de la misma desde el 13 de Mayo de 1971.

PROPIEDADES DEL ALUMINIO

Es un metal descubierto en 1825 por el danés Oersted. Fue inicialmente considerado como un metal raro y por ende precioso. Perteneció al grupo IIIA de la clasificación periódica de Mendeleev, junto con el galio, indio y talio con los que comparte propiedades y características. De color blanco-plateado, Densidad D^{20} de 2,702 o sea baja; el peso atómico del aluminio es 26,981, su punto de fusión de 660, $^{\circ}\text{C}$ y el de ebullición de 2.467 $^{\circ}\text{C}$. a 760 mm. de Hg. Buen conductor térmico y de la electricidad. Es muy resistente a la corrosión.

El aluminio está ampliamente representado en nuestra Galaxia. Bignani del Instituto Max Planck de Física extraterrestre encontró en 1987, por medio de una sonda, una fuerte emisión de 1.809 MeV, que corresponde a la desintegración del Al^{26} fabricado por supernovas o por otras estrellas situadas en el centro de la Vía Láctea.

Es el tercer elemento en importancia cuantitativa que forma la superficie de la corteza terrestre, después del silicio y del oxígeno, contribuyendo con un 8,13% en peso de dicha corteza. Le sigue el hierro con el 5,1%. El aluminio en la tierra está combinado con el silicio y con el oxígeno formando cristales de aluminio silicato que son los componentes básicos de las arcillas, del caolín $-(\text{SiO}_4)_2\text{H}_2\text{Al}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}-$, de las micas $-(\text{SiO}_4)_3\text{H}_2\text{Al}_3\text{K}$ y de los feldspatos $-\text{Si}_3\text{O}_8\text{AlK}-$ o bien como óxido de aluminio $-\text{Al}_2\text{O}_3-$ o alumina hidratado en formas diversas.

Las principales menas de aluminio son el Fluoruro doble de aluminio y sodio o criolita, cuyos principales yacimientos están en Groenlandia y sobre todo la Bauxita que es óxido de hierro hidratado. La bauxita debe su nombre a que fue descubierta en 1821 en la región francesa de Baux. Tiene un 52% de alumina en forma de gibbrite que es óxido de aluminio trihidratado $-\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3-$ o de boehmite que es el óxido de aluminio monohidratado $-\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})-$. Los yacimientos más importantes están en Jamaica de donde se extrajeron en 1980, 12 millones de Tm., con un rendimiento de 2,4 millones de Tm. de alumina. En Surinam antigua Guayana Holandesa, se obtienen anualmente 5 millones de Tm. del mineral y hay también minas importantes en Francia, Hungría, Ghana, Guayana y Estados Unidos.

Hay muchos minerales que contienen aluminio, hecho lógico, dada su ubicuidad como la bayerita, la gibbsite y la andalusita. El zafiro es óxido de aluminio puro con indicios de un compuesto de cromo. La esmeralda oriental es un aluminosilicato con fluor y con indicios de cromo que le confiere color verde. El rubí es alúmina con aluminato de titanio y de hierro, y el granate ortosilicato de calcio y aluminio $-(\text{SiO}_4)_3\text{Ca}_3\text{Al}_2-$ con hierro, manganeso y cromo. El aguamarina es silicato de aluminio y de berilio. El lapislázuli es silicato de aluminio y sodio con polisulfuro sódico. La turquesa es fosfato de aluminio hidratado $-\text{PO}_4\text{Al}_2(\text{OH})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}-$ con hierro y cobre. La laterita es un mineral, rico en hierro, aluminio, níquel o manganeso, pobre en silicio que se encuentra especialmente entre ambos paralelos 30.

Los óxidos, hidróxidos y oxihidróxidos de aluminio son importantes compuestos. En 1802 Vauquelin identificó el oxihidróxido de aluminio y desde entonces se les han aplicado nombres diversos que movieron a confusión. En 1916 Rankin y Merwin le dieron el nombre genérico de alumina precedido de la letra griega beta para designar la alumina obtenida a alta temperatura que después se vio que tenía átomos alcalinos. Haber en 1925 dividió el óxido de aluminio en las series alfa y gamma y en 1930 Edwards asignó el prefijo alfa al hidróxido cuerpo más abundante, dejando a la alumina, más escasa, con el prefijo beta. Ulrich (1925) vio que calentando progresivamente el hidróxido se produce una nueva forma que él llamó gamma y que Stumpf y cols. en 1950 vieron que correspondía a una de las aluminas de transición llamadas "x" "n" y "y" reservando el prefijo "y" sólo para una determinada forma de alumina de transición derivada de la gibbsite y de la bohemita calentadas entre 500 y 850° C. Dinman (1988) recomienda que se llamen a las "x", "n" y "y" aluminas transicionales de baja temperatura. Para complicar la nomenclatura, en cristalografía se designa con la letra gamma a las estructuras cúbicas, alfa a las más compactas generalmente de forma hexagonal y a las intermedias como la Nordstrandita (beta- $\text{Al}(\text{OH})_3$ beta.

NOMENCLATURA DE LOS MINERALES DE ALUMINA (Dinman 1988)

Designación Inicial	Designación americana	Designación europea	Clasificación cristalográfica	Fórmula	Nombre	Mineral
Trihidrato de alumina o hidróxido aluminico	α, β	ψ	ψ	$\text{Al}(\text{OH})_3$	Hidróxido de alumina	Gibbsite o Hidrargilita
Trihidrato de alumina o hidróxido aluminico	α, β	ψ	α	$\text{Al}(\text{OH})_3$	Hidróxido de alumina	Bayerita
Randomita	-	ψ	β	$\text{Al}(\text{OH})_3$	Hidróxido de alumina	Nordstrandita
Monohidrato de alumina	α, ψ	ψ	ψ	AlOOH	Oxihidroxido de alumina	Boehmita
Monohidrato de alumina	α, β	α	α	AlOOH	Oxihidroxido de alumina	Diáspora
Alfa-Alumina	α	α	α	Al_2O_3	Oxido aluminico	Corundum

Además de estos minerales relativamente bien definidos hay aluminas coloidales que fácilmente pasan a gel con una fase sólida con agua en los intersticios capilares. Una de

estas es la boehimita gelatinosa en la que el agua está dispuesta molecularmente entre las capas de la estructura elemental del mineral. Estos geles pueden desecarse y formar partículas muy pequeñas del orden de 0,1 micra de modo que un gramo tiene una superficie de 500 m² (Wefers y col. 1972).

La cristalografía por rayos X no tiene significado biológico pues la clasificación se aplica a diversos tipos de aluminas. El calentamiento a unos 1.200° C. produce las kappa y delta aluminas así como el trióxido de carbundum de menor superficie que las anteriores con poca actividad catalítica. En cambio las aluminas obtenidas por calentamiento entre 300 y 600°C producen las aluminas transicionales la x, la y y la n, muy activas catalítica y biológicamente. Este calentamiento reduce en un 30% la masa sin que cambie las dimensiones externas de los cristales por lo que por unidad de peso tiene una gran superficie. El calor hace reaccionar dos iones OH⁻ para formar agua que se evapora y oxígeno que se desprende. Con esto quedan expuestos iones Al⁺ que actúan como aceptores de electrones, mientras que los OH⁻ que han quedado actúan como donantes de protones. Si se aumenta la temperatura por encima de los 850° C se restaura la disposición cristalina y la estequiometría química y con ello disminuye hasta desaparecer la acción catalítica al formarse corundum.

En 1846 Henri Sainte Claire Deville descubrió un método para obtener cantidades importantes de aluminio, lo que permitió poder estudiar este metal. En 1866 el estudiante Charles Martin Hall de 22 años fundió en una sartén sobre una estufa de petróleo, alumina y criolita y cuando estaba fundido hizo pasar la corriente de una pila eléctrica; en la masa petrificada después de dejar enfriar aparecieron unas bolitas plateadas de aluminio. Lo mismo logró en Francia Paul T. Héroult también de 22 años y que como Hall murió en 1914. Actualmente se obtiene por el proceso Bayer que parte de la bauxita. El mineral se tritura y lava para eliminar la arcilla y la sílice. Luego se trata a alta temperatura y presión con sosa cáustica para obtener aluminatos que cristalizan y precipitan al añadir sulfúrico. Se trata luego con amidas entre otros productos para obtener óxido de aluminio llamado también alumina o arcilla de aluminio.

El método de Hall-Héroult consiste en separar electrolíticamente el aluminio de la alumina disuelta en un baño de criolita fundida (mineral de fluor). Este proceso produce vapores de fluor, muy contaminantes y exige un gran consumo eléctrico. El aluminio obtenido se funde y se le da forma de planchas, barras o lingotes.

Una ventaja técnica del aluminio es que se puede reciclar. En Europa más de 25% del aluminio que se consume es reutilizado. Este proceso ahorra, sin contaminar, el 90% de la energía necesaria para producirlo.

En todo el mundo hay importantes empresas productoras de aluminio. En 1989 se ha terminado el estudio para instalar una gran fábrica en Islandia por un Consorcio Europeo formado por empresas de aluminio suiza, sueca, noruega y austriaca. En San Ciprián - Lugo- existe la "Planta de Aluminios de Galicia con un gran volumen de producción.

Por sus importantes propiedades, el aluminio metal o en aleaciones con el cobre, zinc, silice, magnesio, manganeso y níquel es el metal más utilizado después de los productos siderúrgicos. En la época del Napoleón III, se utilizaba para confeccionar joyas, como el sonajero de su hijo y hoy se emplea ampliamente con un consumo anual de unos 20 millones de Tm. al año. El aluminio se emplea :

1.- *En la construcción de edificios.*- A finales del XIX ya se empleó en Roma para cubrir edificios. Hoy día se utiliza para puertas, ventanas, mamparas, revestimientos de fachadas, etc.

2.- *En la industria del automóvil.*- El Silver Ghost de la "Rolls Royce" salido en 1908 contenía una elevada proporción de aluminio. Actualmente se emplea para hacer pistones, llantas, ejes, radiadores, carrocerías, etc.

3.- La obra muerta y los mamparos de las embarcaciones contienen cada vez más aluminio; ya el primer yate a vapor botado en el suizo lago de Constanza contenía una alta proporción de aluminio.

4.- Por su escasa densidad es esencial en la industria aeronáutica. Los aviones a reacción contienen un 80% de aluminio aleado al silicio, al magnesio y al cobre. El Concorde tiene 35,2 Tm. de aluminio, 15,6 de acero, 4,00 de titanio, 3,52 de níquel, 2,16 de cobre, 1,32 de cromo, 1 Kg. de oro (como conductor de calor en los parabrisas) y 1 Kg. de plata y otro de platino para el sistema electrónico.

5.- Por su escaso peso y alta resistencia es de amplio uso en la industria espacial. El cohete que ideó en el XVIII Julio Verne estaba construido con aluminio.

6.- La industria eléctrica lo emplea para cables, alambres, etc.

7.- Es de uso amplio para construir muebles de tipo oficina y de cocina.

8.- Para aparatos de iluminación.

9.- En finas láminas se emplea para recubrir alimentos y conservarlos así como para pastas dentífricas, medicamentos, etc. Los embalajes de aluminio para alimentos sólidos y líquidos se introdujeron en 1902. Una de sus primeras aplicaciones fue para chapar el interior de los cofres que traían a Europa el té desde la India.

10.- En forma de partículas finamente divididas se emplean para hacer pinturas metalizadas.

11.- Se emplea en pequeñas cantidades en forma de hidróxido aluminico como antiácido para tratar los síntomas del úlcus y el aluminio en polvo o en laminillas en aplicación local en úlceras tórpidas.

12.- *Objetos de arte.*- Joyas, objetos de decoración pinturas, bajo relieves, el español José Luis Fajardo entre 1968-75 esculpir en planchas de aluminio de 5-6 mm. relieves de unos 5-6 cm. a base de martillo. Esculturas famosas hechas de aluminio tenemos la de "Eros" en Picadilly Circus de Londres o la del relevo de la antorcha en la Ciudad Universitaria de Madrid.

13.- Hay ya baterías de aluminio que tienen de dos a cinco veces más densidad de energía que las convencionales. Tiene un electrolito formado por mezcla de aluminio y de sal común. No contaminan como lo hacen las alcalinas que tienen mercurio para absorber el hidrógeno emitido, para evitar que se rompa. Lo único que resta es hidróxido aluminico. En las baterías líquidas se podrá recargar añadiendo la mezcla de aluminio y sal. Ya se fabrican para coches eléctricos y para otros muchos usos.

14.- El aluminio se emplea como catalizador en la industria química y es también usado en las papeleras y en el proceso de tintado de textiles.

15.- Se emplea en curtidos por su capacidad de unirse a cadenas polianiónicas.

16.- Para recipientes empleados en la cocina.

17.- El cloruro de aluminio se emplea en la industria del petróleo y de la goma. Los compuestos alcalinos se usan como catalizadores para fabricar polietileno.

18.- En pirotécnia se emplean lentejuelas de aluminio de calibre inferior a una micra que se recubren de ácido esteárico como lubricante para retrasar la oxidación superficial que se produce al quemarse las lentejuelas. El esteárico se combina con el aluminio produciendo estearato de aluminio. El estearato de aluminio puede entrar en los trabajadores por vía aérea ocasionando la aluminosis pulmonar, lesión causada por la intensa reacción exotérmica que se produce al reaccionar el aluminio con el oxígeno en los tejidos. El proceso fue observado por primera vez en Alemania en 1938, habiéndose descrito casos hasta 1945 y luego en el Reino Unido entre 1952 a 1959. El uso de lubricantes polares elimina este problema (Dinman 1987).

**ALGUNAS CARACTERISTICAS DEL ALUMINIO
Y DE OTROS IONES SEMEJANTES
(Ganrot 1986)**

Cation	Al ³⁺	Ga ³⁺	In ³⁺	Sc ³⁺	Y ³⁺	Be ²⁺	Zr ⁴⁺	Cr ³⁺	Fe ³⁺
Radio iónico (mm)	0.51	0.62	0.79	0.73	0.89	0.35	0.72	0.62	0.64 (0.55)
Densidad de carga (Z/r).	5,66	4.84	3.80	4.11	3.37	5.71	5.56	4.84	4.69 (5.45)
Número de coordinación	(4),6	6	6	6	6-8	(3),4	6-8	6	6
Configuación electrónica	GN	3d ¹⁰	4d ¹⁰	GN	GN	GN	GN	3d ³	3d ⁵
Porcentaje por tonelada de corteza terrestre	80 kg	10 g	< 5g	5 g	< 5g	10 g	200 g	100 g	47 kg
Radionúclido	--	⁶⁷ Ga	¹¹³ In	⁴⁶ Sc	⁹¹ Y	⁷ Be	⁸⁸ Zr	⁵¹ Cr	⁵⁹ Fe
Días de vida del núclido	--	3.3	2.8	84	59	53	85	28	45

EL ALUMINIO COMO FACTOR DE RIESGO PROFESIONAL

En las fábricas, en las que se obtiene el aluminio, hay problemas relacionados con el ruido, con las vibraciones, el calor, con la presencia de polvo total y respirable, de gases como el monóxido y el dióxido de carbono, los óxidos de nitrógeno, de aerosoles de hidrocarburos aromáticos policíclicos, de sosa, etc. En los locales en donde se hace la electrolisis se desprende SO_2 , HF, Cl_2 y en algunos casos amoniaco e hidrazona (N_2H_4) Casula y cols.(1981), encontraron en una factoría 0,23 a 3 mg. de flúor y 0,3 a 2,85 mg. de aluminio, por metro cúbico de aire.

Los vapores y aerosoles de tricloruro de aluminio y sus soluciones son irritantes de los ojos y de la piel. Las sales de aluminio son igualmente irritantes pues liberan el ácido en la hidrolisis. Se produce conjuntivitis y hasta necrosis corneal, irritación de vías aéreas y eczemas. Se trata de lesiones tórpidas, difíciles de tratar. El polvo de aluminio es inflamable e irritante de ojo y de la piel.

Se ha establecido un VME para el polvo de aluminio de 10 mg/m^3 . Para el aluminio y para la alumina, la ACGIH estableció un límite de 10 mg/m^3 y un STL (para cortos períodos de exposición) de 20 mg/m^3 . Los límites para el aluminio usado en pirotecnia y en los humos de soldadura son 5 mg/m^3 y para las sales solubles de aluminio y para los alcalis aluminicos la de 2 mg/m^3 . Las normas soviéticas tiene un MAC de 2 mg/m^3 .

Los estudios epidemiológicos son difíciles de llevar a cabo con el aluminio, pues no son muchos los trabajadores expuestos y además son muy heterógenas las demás condiciones en las que trabajan, tales como la naturaleza del compuesto aluminico utilizado, las condiciones en las que se produce la exposición vg. concentración, duración, temperatura, etc. así como la presencia de otros contaminantes profesionales.

Debe establecerse una relación de causalidad con aumento del cuadro clínico en relación al producto concentración-tiempo, una consistencia de los hallazgos en distintas situaciones geográficas o de grupos, sin que existan otras causas que expliquen los casos de modo más consistente con los conocimientos científicos disponibles.

Fibrosis pulmonar por la exposición al Aluminio

Se consideran relacionados con el aluminio, la enfermedad de Shavér que apareció en la IIGM en expuestos al humo de la bauxita en la que se unió a la acción fibrógena del polvo de cuarzo los efectos del polvo de aluminio.

Se ha señalado en las factorías de obtención de aluminio un exceso de cáncer y de enfisema pulmonar (Milham 1979) Gross en 1973 obtuvo experimentalmente fibrosis, pero hay una gran discusión en cuanto a la capacidad del aluminio para producir fibrosis. Para Crombie y cols. (1944) no es fibrinógeno el polvo de aluminio e incluso la McIntyre Research Foundation estableció un programa de prevención de la silicosis -y hasta para retrasar su evolución- haciendo a los trabajadores inhalar polvo de aluminio antes de su exposición al polvo de sílice; aunque no produjo beneficio alguno en este sentido no se observó que agravara la fibrosis. Algunos autores encuentran fibrosis, que en todo caso es discreta y sin provocar neumotorax espontáneo, tan típico de la neumoconiosis ocasionada por el polvo de bauxita (Mitchell y cols. 1961, McLaughlin y cols. 1962). Kaltreider y cols. (1972) no encontraron neumoconiosis en trabajadores expuestos a la alumina pero en cambio si las encuentran Carnow y cols. (1978). Clonfero y cols. en un trabajo publicado en 1978 encontraron un 15% de neumoconióticos de tipo 1/0 en los trabajadores de una empresa productora de aluminio electrolíticamente en Bolzano pero en otro publicado en 1981 realizado en trabajadores de dos factorías del norte de Italia sometidos a una concentración de polvo total entre 3,4 y 6,5 mg por m³ de aire durante no menos de dos años, no encontraron diferencias con los administrativos, aunque los casos de coniosis habidos eran algo más importantes que en los controles. En todo caso el problema de enfermedades profesionales en estas industrias se debe mucho más a otros contaminantes especialmente al fluor.

Saia y cols. (1975) encontraron pequeñas opacidades en trabajadores expuestos a polvo fino de aluminio a una concentración superior a la de 50 mg/m³. Semejantes a las que aparecen en trabajadores del carbón o al de fibras artificiales minerales (Weil y cols. 1983) por lo que es muy posible que se trate de un fenómeno inespecífico llamado aluminosis. Clonfero y cols. (1980), Gaffuri y cols. (1985) describen casos de fibrosis pulmonar. Young y cols. encontraron fibronódulos. Ernest y cols. (1986) encontraron en 235 niños de 11 a 17 años, que vivían cerca de una fundición de aluminio aumento de la relación volumen de cierre/capacidad vital en los que vivían más cerca, pero la alteración estaba relacionada con la cantidad de fluoruro presente en la orina.

Discher y cols. (1976), el propio Saia con sus colaboradores en 1981 no encontraron fibrosis en los trabajadores observados. También se han encontrado alteraciones en trabajadores expuestos al fino polvo de aluminio utilizado en la pirotécnica o producido en soldadura y pulido. Tampoco se ha encontrado neumoconiosis por Meiklejohn y cols. (1948, 1963) ni por Szczekocki y cols. (1973) en expuestos a las polvaredas de óxido aluminico alfa de las cerámicas.

Los estudios experimentales suelen utilizar cantidades de polvo mucho mayores a las que está expuesta el hombre habitualmente. Las experiencias se hacen por mantenimiento en cámaras con gran concentración de polvo o por introducción en la traquea en una o en pocas veces. Se han hecho experimentos con distintos tipos de alumina basados en su distinta reactividad catalítica de la superficie que toma una unidad de peso, que influyen en su inestabilidad termodinámica. Los óxidos hidratados y la forma alfa transicional son poco catalíticas y escasamente fibrogénicas potencialmente mientras que la forma transicional y en menor grado la α son más activas catalíticamente y son más fibrogénicas. Efectivamente ni la gibsitita (trihidróxido de aluminio hidratado), ni la boehmita gelatinosa producen lesiones en los animales expuestos (Gardner y cols. 1944) aunque la insufla-

ción intratraqueal de boehmita gelatinosa a ratas (King y cols. 1955, Stacey y cols. 1959) produce fibrosis difusa confluyente y nódulos que son más intensas si se insufla la forma n-transicional de la alumina. La alfa-alumina produce pequeños fibronódulos. Las ratas y ratones expuestos durante ocho horas al día, durante 285 días a un concentración de 33 g/m³, intolerable para el hombre, sólo sufren una proteinosis alveolar, reacción debida inespecíficamente al polvo, como lo es la granulomatosis por cuerpo extraño. Townsend y cols. (1985) encontraron en los 1.109 trabajadores de una refinera de aluminio expuestos a la alumina "y", "n" y "x" transicional, una ligera disminución, aunque significativa de la función respiratoria por broncoconstricción, la cual sólo representa igualmente una respuesta inespecífica a la inhalación de gran cantidad de polvo durante más de veinte años.

La alumina no estimula a los macrófagos que son los que ponen en marcha el proceso fibrogénico en la silicosis y al menos el corundum (alfa alumina) no aumenta la fosfatasa ácida pulmonar que se asocia a la fibrosis.

El polvo de aluminio o el de alumina de los locales en los que se trabaja con compuestos aluminicos, como ocurre en las fábricas de cemento, puede afectar a los trabajadores y a las personas que viven en las proximidades. Además el aire tiene entre 1 a 100 microgramos de aluminio por m³ procedente especialmente de los aluminosilicatos insolubles del suelo que forman polvo submicroscópico. La mayoría de este aluminio es captado por el moco y llevado por los cilios al aparato digestivo; algunas partículas son captadas por los polimorfonucleares, a los que el aluminio, como otros muchos cuerpo, activa y sobre todo por los macrófagos, que no serían activados y por ello no producen factores quimio-tácticos, ni interleuquina ni fibronectina explicándose así la ausencia de fibrosis pulmonar en los trabajadores expuestos. Los macrófagos transportan el aluminio a los ganglios y liberan, solubilizándolo, al aluminio por la acción de los enzimas lisosómicos. Se, estima que entran en el organismo entre 2 a 100 microgramos diarios (más comunmente entre 5 a 15) de aluminio. Hamilton y cols. (1985), Tripton y cols. (1985) observaron la retención del aluminio en el pulmón, pero Sjögren y cols. (1985) vieron que este órgano se libera pronto de este metal. Estas discrepancias pudieran ser debidas a las diferencias individuales de la capacidad depuradora del pulmón, así como las diferentes cantidades inhaladas y el tipo de compuesto utilizado. Sjögren y cols. (1984) expusieron a tres voluntarios a humos de soldadura que contenía aluminio encontrando que la aluminuria aumentaba rápidamente y luego retornaba a los valores basales; estimaron la vida media en unas 8 horas. Igualmente estudiaron a seis soldadores de la empresa expuestos largo tiempo y no vieron modificación de la excreción renal en el fin de semana.

Toxicidad experimental del aluminio

No hay muchos estudios y la mayoría poco concluyentes. No se conoce que intervenga en ninguna función biológica, por lo cual hay que esperar que sea tóxico para los seres vivos. Las investigaciones sobre los efectos tóxicos agudos requieren que se incorpore aluminio a los tejidos y como se libera lentamente de los complejos, de los que forma parte, es posible que no se encuentren efectos a corto plazo; si se quiere forzar la toxicidad aumentando la cantidad administrada se forman complejos polinucleares en los que el aluminio es menos biodisponible.

Llobet y Domingo (1985) administraron a 30 ratas Wistar, macho, de 120-140 g 5.700 ppm. de nitrato aluminico hidratado $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$. Cada quince días, hasta tres meses sacrificaban a 4 ratas. He aquí los resultados obtenidos:

**ALUMINIO EN MICROGRAMOS POR GRAMO ACUMULADO
EN ANIMALES DURANTE TRES MESES
TOMANDO AGUA CON 5.700 ppm
DE NITRATO ALUMINICO HIDRATADO
(p por el test de Student-Fischer)**

Organo	Controles	Experimental	valor de p
Corazón	0,32 = 0,05	0,36 = 0,08	menor de 0,05
Riñones	0,73 = 0,16	0,70 = 0,14	mayor de 0,5
Pulmones	0,42 = 0,17	0,56 = 0,15	menor de 0,01
Hígado	3,12 = 0,33	3,25 = 0,41	mayor de 0,05
Bazo	0,14 = 0,07	0,21 = 0,06	menor de 0,001

El análisis de los datos no permite obtener conclusiones claras. Hay un menor desarrollo de las ratas que tomaron aluminio las cuales comieron menos y lógicamente excretaron menor cantidad de nitrógeno.

Al cabo de los tres meses se encontró aumento del peso proporcional en el corazón, hígado, pulmón y bazo con ligera disminución del de los pulmones. Histológicamente no se encontraron alteraciones ni en hígado ni en el riñón. Lógicamente el contenido en aluminio aumentó en todos los órganos y de modo significativo en la mayoría salvo en el cerebro en el que hubo disminución aunque no fue significativa.

El Aluminio como xenobiótico ambiental

El aluminio es un xenobiótico, que altera el ambiente como por ejemplo la neutralización del agua superficial, el transporte de minerales, etc. Puede ser tóxico para los seres acuáticos como las algas (Stokes y cols. 1985), las plantas (Foy 1974), peces (Baker y cols. 1983). También las aves se afectan, Nyholm (1981) observó que ponían huevos con cáscara defectuosa y con vitalidad disminuída las crías recién salidas del cascarón.

El hombre está también expuesto al aluminio, especialmente desde el agua utilizada para bebida o para confeccionar alimentos, pero también de los alimentos y medicamentos. Vamos a estudiar detenidamente algunos de los orígenes más importantes del aluminio.

Aluminio del agua

El mar contiene un máximo de 1 microgramo de aluminio por litro de agua, procede en su mayor parte de los exoesqueletos de las diatomeas. No se ha señalado efectos perjudicial para los seres marinos en las zonas en las que la concentración de alumina supera algo a la habitual.

El agua superficial tiene generalmente indicios de aluminio procedente de la cuenca y lechos de los ríos o lagos, así como el polvo del caolín o de arcilla vehiculado por el aire desde la tierra. Cuando el pH del agua telúrica es de unos 7, los minerales de aluminio se

disuelven poco, como pudieron observar Ugolini y cols. (1977) en el lago Findley de Washington. Cuando el pH es menor de 5,5, los compuestos aluminicos se disuelven bien en el agua y pasa a ésta.

La lluvia ácida causada por la contaminación del aire, disuelve al llegar al suelo a los cationes básicos del tipo del calcio, magnesio, sodio o potasio, formando con ellos sales solubles que se filtran a horizontes inferiores o pasan al agua superficial a la que confieren dureza. Si en el suelo hay pocos cationes básicos, los aniones del agua movilizan a los cationes ácidos como el catión H^+ o el Al^{3+} , que pasan al agua telúrica y luego a la superficial acidificándolas (Driscoll 1985). Esto explica que cuando baja el pH, aumente exponencialmente el aluminio de las aguas que está en forma monomérica lábil es decir en la de compuestos inorgánicos solubles como vieron Wright y cols. (1977) y Vangenechten y cols. (1980) en Bélgica, Deckson en 1978 en Suecia, Ulrich y cols. (1980) en Alemania, Van Breemen y cols. (1982) en Holanda y Scheider y cols. (1975), Cronan y cols. (1979) y Briscoll y cols. (1984) en USA. También aumenta la concentración de aluminio monomérico estable, es decir en forma de complejos orgánicos aunque en este caso influyen más que el pH, los compuestos orgánicos que contiene el suelo. (Driscoll y cols. 1984). Los ácidos orgánicos procedentes de las hojas caídas y otros restos orgánicos de la superficie del suelo o el podozol de los horizontes más profundos forman con el aluminio compuestos orgánicos solubles.

Las aguas de USA y Canada tienen generalmente un pH superior a 4,2 y contienen de 100 a 200 microequivalentes litro de sulfatos con lo que la solubilización del aluminio se debe esencialmente al hidróxido aluminico. En el Norte de Europa, las aguas pueden tener pH menor de 4,2 y hay más de 200 miliequivalentes por litro de sulfatos por lo que el aluminio del agua procede especialmente de complejos aluminio-sulfúrico como la yurbanita $Al(OH)SO_4 \cdot 5H_2O$ o de arcillas o de la caolinita.

El aluminio se hidroliza en el agua formando iones de hidrógeno que disminuyen el pH. El grado de hidrolisis aumenta con el pH; si éste es menor de 3 no se produce la hidrolisis; a partir de pH 3 se forman dímeros y compuestos polinucleares mientras que a partir de un pH de 8 se forman compuestos mononucleares solubles del tipo del $Al(H_2O)_4(OH)_2^+$, del $Al(H_2O)_3(OH)_3$ y $Al(H_2O)_2(OH)_4^-$. El hidróxido aluminico o $Al(H_2O)_3(OH)_3$ da precipitado blanco, soluble en medios ácidos o alcalinos en este caso en forma de aluminato $Al(H_2O)_2(OH)_4^-$. El aluminato envejece lentamente formando estructuras cristalinas densas, la bayerita o la gipsita, cada vez menos solubles, en las que el aluminio está unido covalentemente al oxígeno y menos frecuentemente al nitrógeno.

CONCENTRACIONES RELATIVAS DE LOS DIVERSOS COMPLEJOS QUE SE FORMAN AL HIDROLIZARSE EL ALUMINIO SEGUN LA CONCENTRACION Y EL pH

(la primera columna de cada pH es una concentración de 10 la segunda de 100.000 micromoles)

Compuesto	pH 3	pH 5	pH 6	pH 7	pH 8	pH 9	pH 10
$Al_{13}O_4(OH)_{24}^{7+}$	0 0	100 0	100 0	100 0	0 0	0 0	0 0
$Al(H_2O)_6^{3+}$	98 98	0 50	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
$Al(H_2O)_5(OH)^{2+}$	2 2	0 20	0 5	0 0	0 0	0 0	0 0
$Al(H_2O)_4(OH)_2^+$	0 0	0 30	0 30	0 5	0 0	0 0	0 0
$Al(H_2O)_3(OH)_3$	0 0	0 0	0 50	0 70	0 20	0 5	0 0
$Al(H_2O)_2(OH)_4^-$	0 0	0 0	0 5	0 20	0 75	0 95	0 100

El ácido silícico monomérico " $\text{Si}(\text{OH})_4$," reacciona, con los hidroxialuminios del agua para formar hidroxialuminosilicatos en forma de subcoloides o disueltos, que podrán formar aluminosilicatos sólidos (Birchall y cols 1988, Chappell y cols 1988). La reacción se produce con el sulfato de aluminio en un pH mayor de 5, con el fosfato de aluminio al de 6,6 y con citrato a un pH superior a 7,5. Esta tabla de Birchall y Chappell (1989) nos expresa los micromoles de citrato aluminico que quedan disueltos por litro de agua que contiene diferentes concentraciones de ácido silícico a diversos pH.

MICROMOLES DE CITRATO ALUMINICO POR LITRO DE AGUA A LOS pH SIGUIENTES

Micromoles de ácido silícico por litro de agua	3,0	5,0	6,6	7,4	8,2	
Menos de 0,02	100	100	99	76	7,3	
20 (Agua blanda)	100	100	84	13	0,40	Se forma $\text{Al}(\text{OH})_3$
600 (Agua dura)	100	99	50	2,7	0,07	Se forma hidroxialumi- no-silicato.
1.500	100	99	38	1,7	0,04	

Cuando se bebe agua que contiene aluminio y al mismo tiempo ácido silícico se pueden formar los hidroxialuminio-silicatos en el intestino dado el alto pH existente, con lo cual apenas se absorbe aluminio. Este ocurre en el sur y oeste del Reino Unido en donde el agua tiene de 100 a 500 y aún más micromoles de $\text{Si}(\text{OH})_4$ manteniéndose la alumine-mia entre los 50 a 540 micromoles/l.

Igualmente el ácido silícico del agua impediría la toxicidad del aluminio para los peces pues los hidroxialuminio-silicatos tienen poca capacidad para unirse al epitelio bronquial de los mismos, haciendo que se absorba una mínima proporción.

Además del origen natural del aluminio en el agua, ésta puede contener aluminio añadido como potabilizador. Ya en la antigua China, en Egipto, en Grecia, se empleaba el sulfato aluminico hidratado, el $(\text{SO}_4)_3\text{Al}_2 \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ o alumbre como floculante para aclarar el agua, y hoy se sigue empleando ampliamente en los llamados filtros rápidos o americanos para quitar turbidez, sabor y reducir la necesidad de cloro para hacer la depuración química, por lo que es prácticamente imprescindible hacer la depuración física del agua que evita importantes problemas que el cloro pudiera plantear. En el proceso de depuración queda parte del aluminio disuelto en el agua. Arieff (1985) encontró desde 0,001 a más de 1,6 ppm según la estación. Mientras que un agua natural contiene menos de 10 microgramos/l, un agua blanda tratada con floculantes aluminicos puede tener 1 o más mg/l.

Una directiva de la CEE de 15 de julio de 1980 estableció que el agua de consumo no debería tener más de 0,05 ppm de aluminio con un máximo tolerable de 0,2 ppm.

Aluminio de los alimentos

Los alimentos suelen tener escasas proporciones de aluminio. La mayoría de los vegetales contienen de 1 a 20 mg/kg pesados frescos con una media de 3. Las zanahorias tie-

nen 15,2 a 40,45 mg/kg. según el Ministerio inglés de Agricultura. Las plantas de la familia Theaiceae (té) acumulan aluminio. La carne contiene algo más aluminio que los vegetales. La leche de vaca tiene 0,15 a 2 mg/l y la de conejo unos 1,5 mg/l. En total se calcula que la dieta diaria tiene unos 10 mg. de aluminio.

CONCENTRACIONES DE ALUMINIO EN LA LECHE DE VACA

Autores	Microgramos de Al ³⁺ por litro de leche
Archibald (1955)	460 (150-970)
Kirschgessner . (1959)	700-930
Imamura y cols. (1961)	175-705
Grebenikov y cols. (1964)	1.771 = 243
Gormican (1970)	2.000
Bergerioux y cols. (1979)	1.100
Varo y cols. (1980)	400-1.000
Hamilton (1982)	900
Yorkel (1984)	1.500 (coneja)

Los alimentos pueden incorporar aluminio de los aditivos usados en forma de compuestos solubles o insolubles. En 1984 el Committee on Food evaluó el consumo anual en USA en 1.900 Tm. de estos aditivos usados en general como antiagregantes.

El aluminio de las hojas metálicas utilizadas para conservar los alimentos o los botes de conservas pueden ceder mínimas cantidades de este metal. Strickland y cols. (1987) encontraron que había niños que se comían los papeles de aluminio.

Las vasijas y ollas de aluminio ceden este metal, hasta que se forma una fina película de óxido de aluminio insoluble. Sin embargo los fluoruros, procedentes de la propia agua o de los alimentos, destruyen la cubierta de óxido aluminico y hace pasar metal al agua en cantidad dependiente de la temperatura a la que se confecciona el alimento, del tiempo de contacto, del pH (pasa más con pH bajo) y de las concentraciones de fluor. Tennakon y cols. (1982) vieron que 50 g de tomate en 250 ml de agua, hervidos durante diez minutos en una olla de aluminio incorporaban 0,2 ppm. del metal pero si el agua contenía 1 ppm. de fluoruro subía a 150 o más ppm. La cesión de aluminio aumenta con el tiempo de cocción llegando a las 600 ppm. a los 20 minutos o con pH ácidos - como el tomate o frutos, o alcalino por el bicarbonato que a veces se añade al agua, y desde luego con la cantidad de fluor del agua o una gua con 10 ppm. puede tomar más de 1.000 ppm. de aluminio del recipiente. (Aswathnarayana y cols. 1985). El fluor puede proceder de la adición de fluor al agua como protección contra la caries o del propio alimento. Por ejemplo el té llega a tener 500 ppm de fluoruro y el pescado entre 100 a 700 ppm. Jones y cols. (1985) calcularon que la ingesta media diaria de aluminio era de 20 mg.

La biodisponibilidad del aluminio de los alimentos depende de la forma química en la que exista. Por ejemplo el citrato aluminico se absorbe fácilmente (Kruch y cols. 1988, Greger 1988). Igualmente son importantes las reacciones que se pueden producir en el aparato gastrointestinal.

El Aluminio en los Medicamentos

1.- Antiácidos.- Desde hace unos cincuenta años, se empezaron a utilizar antiácidos para tratar

sintomáticamente al úlcus; los antagonistas de los receptores H_2 han relegado mucho su empleo. Entre los más usados tenemos los compuestos aluminícos especialmente el hidróxido aluminíco a dosis que llegan a los 700 mg conteniendo 242 mg del metal, bien solo o asociado al hidróxido de aluminio indicados para la indigestión y para las molestias digestivas, la mayoría de los cuales dispensables sin receta.

Cargill y cols. (1989) encontraron que el hidróxido aluminíco amorfo y al aluminosilicato (Malinal R) precipitado recientemente, a 37° C. y a pH de 2, libera al cabo de diez minutos un 82% de aluminio monomérico mientras que el hidróxido aluminíco gel desecado (Alucaps R) sólo libera el 25% y el hidróxido aluminíco cristalino (gibbsita) el 19%.

Así pues las personas que toman estos compuestos, pueden absorber cantidades importantes de aluminio. Boyce (1987) encontraron en dos pacientes con insuficiencia renal sometido uno a diálisis peritoneal y el otro a hemodiálisis que tomaban preparados de aluminio por vía oral estas concentraciones de aluminio en plasma.

Intervalo en días	Gramos de aluminio ingeridos al día	Micromoles de aluminio por litro de plasma (normal menos de 3,76)
Paciente con diálisis peritoneal		
Inicial	3,6	2,71
36	6,6	6,40
86	9,0	15,62
31	0,0	5,85
47	1,8	3,80
Paciente con hemodiálisis		
Inicial	4,8	2,53
37	18,0	18,67
3	0,0	10,14
22	0,0	7,60
56	1,8	3,60

2.- Vacunas.- Muchas vacunas confeccionadas con gérmenes muertos, con anatoxinas o con otros antígenos aislados de los micro organismos causales o por ingeniería genética, como la antidiftérica, antitetánica, la anti-difteria-tetanos o la triple (difteria, tetanos, tosferina), la vacuna contra la hepatitis B recombinante etc., utilizan el fosfato o el hidróxido aluminíco como absorbentes y como coadyuvantes inmunológicos al provocar una gran concentración de células que participan en la inmunidad, formando granuloma. El compuesto aluminíco puede producir sensibilización, con prurito, eczema, hiperpigmentación e hipertricosis. Esta sensibilización se puede demostrar mediante la prueba del parche, empleando una batería de sales de aluminio, pues si sólo se utiliza el aluminio la prueba es menos sensible.

3.- Empleo de compuestos aluminicos como ligantes del fósforo.- En las hiperfosfatemias, incluidas las causadas por insuficiencia renal se emplean ampliamente geles de carbonato o de hidróxido aluminico a dosis que han llegado a 0,8 g/kg/día durante un año. Se considera (Berlyne y cols. 1970) que estos compuestos pueden suponer un importante aporte de aluminio. La diálisis no basta para eliminar esta sobrecarga, aunque el agua de diálisis esté exenta de aluminio (Passlick y cols. 1989). Hay que utilizar preparados que contengan poca cantidad de fosfato para la diálisis. También pueden emplearse ligantes a base de carbonato cálcico como recomiendan Almirall y cols. (1987) aunque para Raine y cols. (1987) aumentaría la calcemia y determinaría un mal control del fósforo en el organismo.

4.- Uso del aluminio como antiséptico.- Son muy poco usados en la actualidad la solución de Burow, el acetato de aluminio o el alumbre (este último aún se usa para las heridas producidas por el afeitado.)

5.- Infusiones parentales.- El aluminio del agua con la que se confeccionan o el que procede del material, pasa a las infusiones. Elliott y cols. (1978) hallaron en 73 muestras de soluciones estériles de proteínas plasmáticas 491 = 159 microgramos por litro de aluminio. McGraw y cols. (1986) encontraron que muchas soluciones para uso intravenoso contenían cantidades significativas de aluminio. Los factores de la coagulación usados en terapia especialmente el factor VIII tienen por litro 1 a 3 mg de aluminio. Sedmán y cols. (1985) encontraron concentraciones elevadas de aluminio en plasma, orina y hueso de prematuros tratados durante un corto tiempo con infusiones venosas. Es pues importante bajar, aunque sea costoso, el contenido de aluminio de estos medicamentos.

De especial interés es el aluminio contenido en los alimentos para nutrición parenteral, especialmente en el periodo neonatal. Puntis y cols. (1986) estudian a cinco niños de 5 a 22 semanas (media de 12, que recibieron nutrición parenteral por haberles resecaos el intestino delgado por enterocolitis necrotizante en dos casos, y a los otros por atresia de ilco, gastroschisis y reflujo gastroesofágico grave, sin que ninguno tuviera alteración de la función renal. La nutrición parenteral, consistía en 2,5 g/kg de L-aminoácidos cristalizados y 3,5 g de lípidos además de agua, electrolitos, glucosa y vitaminas durante 28 a 146 días (media de 73 días) sin encontrar aluminio en su sangre en cantidad superior a la sensibilidad del método, que era de 20 microgramos/l pese a que muchas soluciones contienen cantidades significativas de aluminio y así Vermeijoul y cols. (1985) encontraron en Francia una media de 94 microgramos/l (3.645 microgramos/l) de fosfatos y 972 microgramos/l de metales). Messing y cols. (1986) encontraron una concentración media de 800 microgramos/l en una disolución de aminoácidos preparada para añadir al compuesto al Azonutril R de Roger Bellon para la nutrición parenteral. El laboratorio encontró que el 90% del aluminio procedía de una válvula incluida en el sistema de preparación. Fell y cols. (1986) vieron en algunos aditivos concentraciones de 5 ó más mg/l pero como luego se disuelven en volúmenes grandes sólo se ponía 50-60 microgramos por litro nutricional infundido, sin que se produjera aumento significativo de la aluminemia. Shenkin y cols. (1986) encontraron en 50 personas alimentadas intravenosamente que ninguna tenía más de 50 microgramos de aluminio por litro de suero y el 64% menos de 15.

Los preparados, usados actualmente para la alimentación parenteral, no suponen riesgo en cuanto al aluminio se refiere salvo en los que tienen disminuida la función renal especialmente los prematuros con inmadurez de dicha función, pues acumulan además de aluminio, cromo y níquel, metales que deben ser eliminados por la orina. Estos pacientes deben pues ser vigilados y desde luego debe haber especificaciones que limiten la concentración de aluminio en las soluciones nutricionales.

6.- Alimentos infantiles.- Los alimentos manufacturados para la alimentación de los lactantes pueden contener concentraciones relativamente elevadas de aluminio. Los preparados a base de leche de vaca tienen de 10 a 20 veces más aluminio que la leche materna, y las fórmulas a base de hidrolizados de soja, utilizados en las intolerancias a la leche de vaca hasta 100 veces más. De datos de Freundlich y cols. (1987), de Sedman y cols (1988) y de Fisher y cols. (1989) construimos esta tabla:

Preparado para alimentación infantil	miligramos de aluminio por l. del preparado dispuesto para su uso	
Leche humana	0,009 = 0,0687	(Freundlich y cols. 1985)
Agua glucosada	0,020	
Leche de vaca con 20 cal/30 ml	0,266 = 0,092	
Leche de vaca con 24 cal/30ml	0,699 = 0,321	
Simulac PM 60/40 (20cal/30ml)	0,232 = 0,060	
Similac 20 y 24 cal/130 ml	0,126 a 0,294	
Enfamil 20 y 24 cal/130 ml	0,124 a 0,391	
Fórmula láctea con cereales	1,478	
WySoy	0,094 a 1,330	
Leche obtenida de leche en polvo	0,030 a 0,200	(Fisher y cols. -1989- en 14 muestras de Noruega 0,2 a 1,3 mg/kg en el polvo).
Preparado a base de hidrolizado de soja	0,640 a 1,340	(Fisher y cols. -1989- en 7 muestras 4,3 a 7,9 mg/kg).
Preparado a base de hidrolizado de soja	0,90 a 1,330	(Ministerio Inglés de Agricultural 1988).

El Comité Americano de Nutrición, recomendó en 1986, prudencia en el empleo de fórmulas alimenticias a base de soja, para niños con bajo peso al nacer, especialmente en los prematuros y en los que tienen disminuída la función renal. Por su alto contenido en aluminio y en fitatos sólo deben administrarse bajo observación médica. El informe del Departamento de Salud y Seguridad Social inglés, aun cuando no se ocupa del aluminio, recomienda que los preparados infantiles tengan identificada claramente su composición.

Se ha encontrado que los niños a término, alimentados con preparados de soja, desde el nacimiento, tienen una elevada permeabilidad intestinal para la lactulosa, seguida de un periodo de aumentada permeabilidad para el manitol, circunstancia que pueden aumentar la permeabilidad al aluminio en los primeros diez días de vida, aunque a las seis semanas no hay diferencias en la permeabilidad intestinal para la lactulosa y para el manitol entre los niños alimentados con leche de vaca, con leche materna o con soja.

7.- Desodorantes.- Un componente de los desodorantes es el oxiclurato de aluminio, que en medios ligeramente ácidos se hidroliza y polimeriza formando $Al_3O_4(OH)_2 \cdot (H_2O)^{7-12}$ según demostró Alfrey en 1983.

8.- Soluciones para diálisis peritoneal y hemodiálisis.- Se calcula que son tributarios de esta técnica terapéutica unas 200 personas por millón de habitantes, cifra que aumenta un 10% al año. Los líquidos que recogen a los metabolitos tóxicos suelen contener cantidades importantes de aluminio. Van de Vyver y cols. (1982) encontraron cifras de 6,4 a 8,1 microgramos/litro, Sorkin y cols. (1981), Gorkal y cols. (1983), Thompson y cols. (1983), Rottembourg y cols. (1984) obtuvieron concentraciones entre 2 y 50 microgramos por litro. Sancipriano y cols. (1983) hallaron de 8 a 105 microgramos por litro. La mayoría del aluminio procede del agua, con la que se preparan las soluciones, pero parte procede de los productos químicos utilizados para preparar las soluciones, de los tubos, conexiones, filtros y hasta de los recipientes, tanto de cristal como de plástico en los que se guardan las soluciones. La incorporación de aluminio es tanto mayor cuanto menor sea el pH. Es también origen importante de aluminio las membranas a través de las cuales se filtran las soluciones para diálisis peritoneal. Los centros de diálisis deben utilizar soluciones con contenido bajo en aluminio o disponer de unidades purificadoras de las mismas para rebajar el contenido de aluminio.

**CONCENTRACIONES DE ALUMINIO
EN LIQUIDOS PARA DIALISIS FRANCESES
(Mion y cols. 1981)**

Preparado Comercial	Marca	Microgramos de Aluminio por litro
Aguettant	DPCA 102	1,85
	DPCA 104	1
	DPCA 105	1
Dubernard Hospital	Reinadial MP1	7,6
	Reinadial MP2	7,2
	Reinadial MP3	23,3
Fresenius	CAPD 2	10,2
	CAPD 3	14,8
	CAPD 4	13,7
	CAPD 2K	17,6
	CAPD 3K	2,7
	CAPD 4K	4,6
Travenol	Dianeal 137,1.35%G	31,8
	Dianeal 137,2.27%G	20,5
	Dianeal 3.86%	8,0
	Dianeal K 139,1.36%	29,4
	Dianeal K 139,3.86%	12,2

Vías de entrada de aluminio en el organismo

Es posible que se absorba una mínima cantidad de aluminio suspendido en el aire por el pulmón. En el pulmón se retiene aluminio, de modo que la concentración de aluminio pulmonar aumenta con la edad. Las infusiones venosas introducen directamente el metal en el torrente circulatorio. El aluminio de los líquidos de diálisis pasa fácilmente a la sangre. La sangre de las personas dializadas tienen a menudo más de 50 microgramos por litro o sea cinco veces más de lo que se estima normal y es sabido que por encima de los 100 microgramos por litro hay grave riesgo para el dializado.

El aporte básico de aluminio, en el organismo humano, se hace por vía oral por medio del agua de bebida de los alimentos y de algunos medicamentos, lo cual indica que hay una gran variabilidad de las cantidades ingresadas. Jones y cols. (1985) calcularon un aporte diario de 1 a 100 mg. (media 20) y Galle 10 a 100 mg.

El factor "absorción" es muy importante y explica las grandes diferencias observadas en los efectos del aluminio para una misma cantidad ingresada en un mismo medio, vg. en los que toman antiácidos de hidróxido aluminico. Clarkson y cols. (1972) demostraron que la administración crónica de aluminio oral causaba una absorción apreciable.

La absorción tiene lugar especialmente en el estomago y en el duodeno. (Ihle y cols. 1985). Sólo se absorbe el aluminio ionizable, es decir las sales solubles o solubilizadas, por eso el fosfato que es insoluble no se absorbe. Suele aceptarse que se absorbe el 1 al 2% del aluminio que llega al aparato digestivo, aunque Valberg, extrapolando los resultados obtenidos con el galio y con el indio, calculan que se absorbería entre el 10 y el 20% del aluminio ingresado.

Trabajos antiguos de Campbell y cols. (1957) calcularon una entrada media de 10 a 90 mg. al día. Gorky y cols. (1979) estimaban de 2 a 5 mg. al día. Ganron (1986), Galle (1986) dieron como cantidad absorbida la de 20 microgramos al día, mientras que otros la elevaron a 50.

En la absorción influye mucho el pH. Un pH bajo favorece la absorción y por eso se absorbe mucho en el estómago. Los zumos de frutas aumentan la absorción incluyendo la del aluminio de los antiácidos (Salina y cols. 1986).

Los antiácidos a base de aluminio son anfóteros y se disuelven bien a pH superior a 8 y menor de 6 y así el hidróxido aluminico se disuelve 100.000 veces más a pH 5,5 que al de 6,5. La toma diaria de 1 a 2 g de aluminio en forma de antiácidos determina un balance positivo de 200 a 300 mg diarios. Puede calcularse una absorción del 0,1% del ingresado.

La vitamina D aumenta la aluminemia por lo que se piensa que aumenta como lo hace con el calcio, la absorción del aluminio, es posible que también disminuya la excreción pero es poco probable dado el mecanismo por el cual se elimina el aluminio del organismo o como sugirieron Ihle y cols. (1985) que se deba a una movilización del aluminio tisular. Clarkson y cols. pensó en 1972 que la parathormona aumentaría la absorción, hecho que confirmaron Mayor y cols. (1977) en ratas.

La deficiencia en zinc aumenta la absorción del aluminio (Wenk y cols. 1983) tal vez porque la absorción se haga compitiendo con los ligandos para el zinc del tracto gastrointestinal (Kaehny y cols. 1977). El zinc está disminuído en las áreas en donde hay poca disponibilidad de este metal o en los hijos de mujeres que fumaron (Ward y cols. 1987) o tomaron alcohol (Flynn y cols. 1982) durante su embarazo; igualmente está disminuído en los lactantes nutridos con leche artificial obtenida de soja por la gran cantidad de fitatos que contiene (Lo y cols. 1981).

Los lactantes y sobre todo los prematuros tienen aumentada la permeabilidad intestinal en sus primeros días y por ello son más susceptibles a los efectos tóxicos del aluminio. A partir de la 40 semana de vida, la barrera gastrointestinal impide la absorción de la mayor parte del aluminio de la dieta (Sedman y cols. 1985). También los ancianos tienen aumentada la capacidad de absorción.

Farrar y cols. vieron que el ayuno, el citrato, el maltol y el tanino reducen la absorción del aluminio en las ratas. El tanino podría contrarrestar el alto contenido de aluminio que tiene el té (Cosiak y cols 1986). El fluoruro igualmente disminuye la absorción en ratas tanto hambrientas como saciadas (Farrar y cols. 1988). Still y cols. (1980) atribuyeron la ausencia de demencia en áreas con mucho aluminio en el agua a que estas contenían bastante fluor. Es posible que el fluor compita con el aluminio en el intestino.

Es factible que el aluminio entre por la piel al aplicar desodorantes y polvos de talco. Experimentalmente (Perl 1987) vio que el aluminio colocado en la mucosa nasal de los conejos, se absorbe por las células nerviosas nasoolfatorias formándose granulomas constituidos por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas células que transportarían por esa vía el aluminio a la corteza piriforme al bulbo olfatorio y a la corteza piriforme.

Excreción del Aluminio

A través de la piel se elimina una cantidad mínima de aluminio. Por el intestino, de los adultos salen diariamente unos 10 microgramos de aluminio y más si reciben una cantidad de aluminio elevada. La eliminación se realiza por la descamación de las células intestinales, por las secreciones intestinales y por la bilis que lleva las células hepáticas destruidas (Kovalchick y cols. 1978)– y especialmente por el paso de macrófagos con aluminio –según se deduce de los estudios con galio– a través de la mucosa intestinal. El flúor aceleraría la excreción intestinal según Ondreichz y cols. (1971).

Es, sin embargo, el riñón, el órgano regulador de la aluminemia y el que mantiene normalmente a esta en niveles bajos. Un riñón sano puede excretar diariamente más de 0,5 miligramos diarios de modo que aún con aportes diarios del agua o de otro origen del orden de los 0,2 mg. y todos ellos biodisponibles, se podría mantener una aluminemia baja. Gorsky y cols. (1978) encontraron una excreción de 34 microgramos por litro de orina de 24 horas. Pegon (1978) obtuvo la de 0,7 a 13 y Ganrot la de 20 a 50 microgramos de excreción diaria. Berlyne y cols. (1970) estimaron que se eliminaba por orina entre el 2,3 y el 22% del aluminio ingerido. Ihle y cols. en personas que reciben entre 23 a 313 mg de aluminio al día, encontró una eliminación del 2,3 al 10,4% en 24 horas (media de 8,4%). Kovalchick y cols. (1978) vieron en el perro y en otros animales que se elimina por orina en las dos primeras horas, la tercera parte del aluminio administrado y a partir de este momento se sigue excretando pero a un ritmo cada vez menor. Greger y cols. (1983) calcularon un aclaramiento renal de 7 ml/min.

El aluminio pasa por el glomérulo. El ultrafiltrado tiene entre 10 a 100 microgramos por litro. En el túbulo proximal se reabsorbe con el agua, la glucosa, los electrolitos, etc. en un 80%. En las células tubulares las fosfatasas ácidas de sus lisosomas precipitan al aluminio al formar fosfato insoluble y concentran de este modo al aluminio hasta 100.000 veces. Se puede visualizar estos precipitados por medio de la sonda de Castaing en forma de puntos brillantes. Una vez que los lisosomas están cargados de aluminio salen de la célula por exocitosis en forma de organelos de unos 5 nanómetros. Es posible que parte de este aluminio se reabsorba nuevamente (Canrot 1986). El ión fluor, que disminuye la absorción intestinal, aumenta la excreción urinaria según Ondreichz y cols. (1971).

Debido a la corta vida de este elemento en el organismo no consideramos que tenga interés la aluminuria como indicador de exposición, salvo que se trate de exposiciones breves.

En la insuficiencia renal aumenta el aluminio del plasma, huesos, hígado y bazo y en menor proporción en cerebro y músculo (Alfrey y cols. 1979, 1980). La máxima cantidad retenida es en el hueso pero por unidad de peso la retención mayor se produce en el bazo, luego en el hígado y después en el hueso.

Los niños prematuros, los de bajo peso al nacer y los de pocos días tienen una función renal inmadura con lo cual si hay suficiente ingreso de aluminio se producirá una concentración del metal ya que el riñón no lo eliminará. El cociente urinario Aluminio/creatinina es cuatro veces mayor en el niño de tres semanas que a los cinco meses por una disminución de la creatinina eliminada, lo que indica una mayor absorción en estos niños como hemos dicho. (Sedman y cols. 1985). Freundlich y cols. (1985) vieron en un niño de un mes que tenía insuficiencia renal y estaba alimentado con un preparado a base de leche de vaca que tenía aluminio, retención del aluminio en sangre y en plasma a concentraciones neurotóxicas. Los prematuros tienen riesgo de retener aluminio hasta la normalización de su tasa de filtración glomerular, lo que suele ocurrir hacia las 40 semanas después de la fecundación.

La leche es un emunctorio para el aluminio. Hay una gran variación entre las concentraciones halladas por los diversos autores que reflejan seguramente la sensibilidad del método utilizado. Los datos anteriores a 1983, dan cifras muy altas superiores a los 300 microgramos por litro de leche. Por ejemplo Grebenikov y cols. (1964) encontraron 330 = 42 microgramos litro y Varo y cols. en 1980 la de 350 = e Iyengar en 1982 en la URSS halló valores de 250 a 2.400 microgramos/l. Con estas cifras la leche eliminaría enseguida el aluminio retenido en las mujeres lactantes. Más fiables son las concentraciones halladas por Freundlich y cols. (1985) de 9,9 = 6,87. Podría darse como cifra normal la de 5 a 20 microgramos por litro de leche; si hubiera más, deberá pensarse en una contaminación de la mama o de los utensilios con el desodorante utilizado por la mujer, por el polvo de talco empleado o incluso por el aluminio del envase de cristal en donde se recogió la leche.

Es verosímil que el aluminio se elimine por la placenta como lo hace el galio, indio y cromo cuyos isótopos radiactivos se encuentran en la placenta de animales de experimentación y en los fetos. Benett y cols. (1975) observaron malformaciones en el esqueleto de fetos de ratas a los que se les había administrado aluminio.

Es difícil conocer actualmente cual es la concentración de aluminio en el plasma de personas sanas pues los métodos utilizados por los diversos autores tienen sensibilidad y especificidad diferentes. Ganrot (1986) recogió datos de 54 investigadores que dan cifras desde 1,6 microgramos litro a la de 340; las cifras más altas corresponden a trabajos más antiguos, mientras que los basados en espectroscopía de absorción atómica con atomización electrónica dan concentraciones de 1 a 5 microgramos/l., con máximo de 20. (D'Hause 1985). Buratti y cols. (1984) encontraron 6 microgramos/l. en el plasma, 2 en el suero y 5 en la sangre total, y Jones y cols. (1985) obtuvo valores de 1,5 a 15 microgramos/l. Naturalmente cuando hay sobrecarga de aluminio aumenta la aluminemia. La aluminemia no expresa necesariamente la impregnación orgánica por el aluminio, pues en casos en los que el aporte ocurrió tiempo atrás, pudiera no estar aumentada. La aluminemia pues no refleja, sino aproximadamente la intoxicación aluminica pues los efectos tóxicos se deben a la presencia intracelular del aluminio, demostrable sólo por el análisis intracelular, para el que suelen preferirse los macrófagos medulares.

La vida media del aluminio en el plasma es de 4,6 horas en el perro (Henry y cols. 1984) y de unas 4 horas en el hombre.

En el plasma, con un pH de 7,4, el aluminio está en su mayoría en forma de ión aluminato $\text{Al}(\text{OH})_4^-$. En el pH de 6,5, el aluminio tiene la mínima solubilidad y está en forma de $\text{Al}(\text{OH})_3$ y ya en medios menos ácidos —como pudieran ser los intracelulares— se forman $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{OH})_2^+$ y $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})^{++}$

Estas especies aluminicas reaccionan con los mismos ligandos que lo hace el hierro, cuyo radio iónico es muy semejante al del aluminio. El tipo de ligando al que se une el aluminio pudiera determinar su vía metabólica y la competencia con iones metálicos como el magnesio. El 50 al 70% del aluminio está unido a las proteínas plasmáticas especialmente a la transferrina en la que ocupa el lugar del hierro (Savory y cols. 1985, Rahman y cols. 1985, Van de Vyver y cols. 1985, Ganrot y cols. 1986). La proporción del aluminio plasmático que se liga a la transferrina depende de la concentración de ambas substancias, del grado de saturación de la transferrina por el hierro, de modo que cuando está poco saturada y hay poco aluminio casi todo él está unido a la transferrina. La transferrina está a una concentración normal de 2 a 4 g por litro de plasma. También se une el aluminio a la lactoferrina (Trapp 1983), al citrato (0,1 mmol/l), al fosfato (2 mmol/l en plasma y 10 mmol en las células) aunque con menos avidéz que a la transferrina, pese a que la unión Al-transferrina sea 100 veces más lábil que la formada por el Fe-transferrina. También la apoferritina podría captar aluminio.

La sílice es un componente normal de los órganos y de la sangre hecho lógico dada su ubicuidad; Dobbie y cols. (1986) la encuentran en la orina. Pequeñas concentraciones de ácido silícico $\text{Si}(\text{OH})_4$ del orden de 21 micromoles de sílice por litro de plasma expresado en sílice, pasa libremente a las vísceras y fluidos orgánicos dado que su pequeña molécula no tiene carga (pk, de 9,8) y puede difundir libremente. Cuando coexisten fosfatos y ácido silícico el aluminio prefiere al fosfato cuando el pH es menor de 6,6 y al silicato cuando es mayor de esa cifra, en la que el aluminio está predominantemente en forma de $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ semejante a la de la $\text{Si}(\text{OH})_4$ y forman aluminosilicatos. Esto no ocurre en el plasma en donde el Aluminio está unido a la transferrina ni en el citosol en donde se une predominantemente a los fosfatos pero en donde no hay transferrina, el pH es mayor de 7 y hay poco bicarbonato y citrato se forman fácilmente (Chappel y cols. 1988) y efectivamente se han encontrado depósitos de aluminosilicatos amorfos (Candy y cols. 1986).

Estos aluminosilicatos deben tener capacidad de absorber proteínas iniciando así la formación de placas con aluminosilicatos en el centro de las placas seniles. El $\text{Al}(\text{OH})_3$ absorbe proteínas por ejemplo se une al factor VIII en un 8% (Lang 1980). Por eso se utiliza en la técnica de determinación de este factor.

El aluminio entra en las células por un mecanismo específico como vieron Alfrey y cols. (1970). Entraría como lo hace el hierro, por pinocitosis, formándose microvesículas que luego se fundiran con los lisosomas. Al menos en el *Thermoplasma acidophilum*, microorganismo que suele desarrollarse a un pH de 2, el aluminio se une poco a los fosfolípidos de la membrana pues a ese pH están poco ionizados; a medida que sube al pH, hasta 5, pues a partir de este punto el aluminio se disuelve, el metal va susitiuyéndo al Ca^{++} y al Mg^{++} con lo que disminuye la fluidez de la membrana.

Es posible también, que la transferrina lo lleve a las células que contuvieran receptores y en ese caso la entrada celular dependería de la concentración de estos receptores y de la del complejo Aluminio-transferrina.

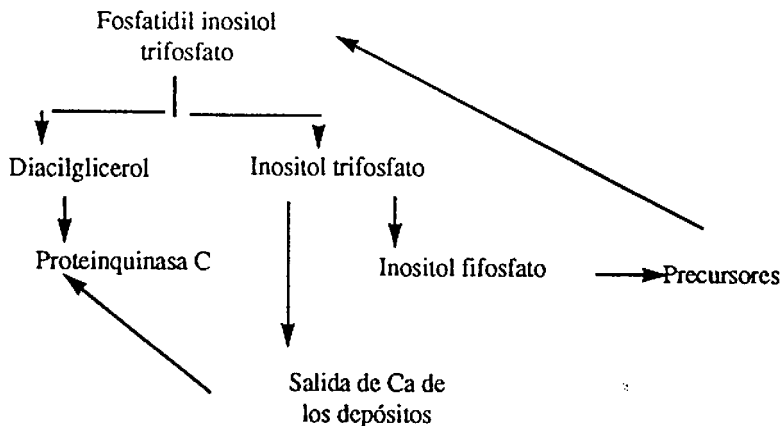
El patrón por el que el aluminio se reparte en los diversos órganos difiere de los que tienen el mercurio o el cadmio; esto indica que debe haber mecanismos favorecedores del paso por ciertas barreras y/o que favorecen su retención en ciertas células. En general, la mayoría de los órganos tienen 0,3 a 0,8 mg de aluminio por kg fresco, o sea 100 a 300 veces mayores que las plasmáticas.

El carbonato de litio puede aumentar los niveles de aluminio (Gorrigan y cols. 1987, Campbell y cols. 1988). La hipocalcemia pudiera ser la causa del aumento de deposición del aluminio en el cerebro de los chamorros afectados de parkinson-demencia según Garruto y cols. (1985).

Una vez que ha entrado el aluminio en el citosol se une al citrato; la proporción que se une depende del pH —la célula está a un pH ligeramente ácido— y de los componentes fosforados de la misma. Así por ejemplo si el citrato y ortofosfato o el citrato y ATP están a pH 6,6 y en proporciones equimoleculares, el aluminio se une al citrato en una proporción del 97 y del 93% respectivamente. Si la mezcla es de citrato y de inositol hexafosfato sólo se une como máximo el 10%. El citrato es quelante también para el hierro lábil pero a diferencia de éste no es utilizado por las mitocondrias.

Sin embargo el aluminio tiene una gran afinidad por los compuestos orgánicos fosforados como por ejemplo el ATP, con el que puede formar complejos 10^7 veces mas fuertemente que el Mg^{++} . Por eso el aluminio inhibe la acción de la hexoquinasa, enzima que transforma a la glucosa en glucosa -6- fosfato por medio del ATP-Mg ya que el ATP-Al es inactivo (Villa y cols. 1980) y además inhibe al ATP-Mg. Por la inactivación del ATP también inhibe a la $Na^{++}-K^{+}-AT$ Pasa al menos en los salmónidos (Staumes y cols. 1984). También se une a los grupos fosfato de la membrana, a las proteínas y lípidos fosforilizados e incluso a los ortofosfatos inorgánicos. El Al se une a los restos de fosforilserina de las fosfoglicoproteínas modificando hacia la forma beta la estructura de la proteína (Webb y cols. 1973). La unión es mayor con los fosfatos vecinos situados en posición 4 y 5. Por eso la fuerza de la unión del aluminio con el inositol 1, 4, 5 trifosfato es tres veces mayor que para el ATP. El inositol 1, 4, 5 trifosfato substancia movilizador del calcio iónico, pasa a inositol 1, 4 difosfato que termina la señal y que interviene probablemente en la fosforilización de elementos del citoesqueleto. El aluminio se liga con los grupos fosfato del fosfatidil inositol trifosfato impidiendo su transformación a fosfatidilinositol difosfato y se estimula exageradamente a la proteinquinasa y el exceso de calcio. Habría pues en la intoxicación celular por el aluminio una alteración de la función del segundo mensajero. Es posible que en el Alzheimer estuviera alterado también el sistema del segundo mensajero derivado del fosfatidilinositol.

MEMBRANA CELULAR



Por la gran afinidad entre el Aluminio y la calmodulina, activador normal de la fosfodiesterasa (Siegel y cols. 1983-1985) se inhibe a la 3'-5' ciclonucleótido fosfodiesterasa. También inhibe a la adenilciclase (Sternweis y cols. 1982, Mansour y cols. 1983), a la ferroxidasa (Huber y cols. 1970) y a la fosfatasa alcalina plasmática (Bamberger y cols. 1963, Rej y cols. 1980). La fosfatasa ácida y alcalina óseas se activan con concentraciones de aluminio entre 10^{-11} a 10^{-6} moles por litro pero a concentraciones mayores se inhiben.

El aluminio inhibe in vitro a algunos neurotransmisores. Por ejemplo Wong y cols. (1981) vieron alterado el transporte del gama-aminobutirato y del L-glutamato de las terminaciones nerviosas, Lai y cols. (1982) vieron perturbación de la serotonina y de la noradrenalina. La colina y las acetilcolinesterasa están bloqueadas (Patocka 1971, Marquis y cols. 1982) en el *Electrophorus electricus* reactivo utilizado para este enzima. El aluminio forma complejos con la 5-leucoencefalina (Siegel 1985).

El aluminio, citosólico, en forma soluble, se localiza en los lisosomas (Perl y cols. 1982, Slater y cols. 1982). Los lisosomas son organelos de varios cientos de nm de diámetro, limitados por una membrana de unos 5 nm de espesor. En el interior de los lisosomas, el aluminio se combina con los fosfatos liberados por las fosfatasa ácidas formando microcristales insolubles de fosfato aluminico (Galle 1980, 1983). Este fenómeno puede reproducirse in vitro, poniendo en contacto cortes congelados de tejidos, para que conserven sus enzimas lisosómicos, con una solución de fosfatos y de una sal soluble de aluminio. Se sabe que los lisosomas concentran también el galio y al indio, cuerpos que pertenecen al mismo grupo que el aluminio.

La microscopia iónica permite localizar al aluminio en la célula. Galle (1986) estudia con esta técnica la localización del aluminio en las células renales de ratas a las que inyecta venosamente aluminio soluble, comparando a las seis horas con la situación del ión sodio. La microsonda de Castaing demuestra que las manchas negras intracelulares que se ven con el microscopio óptico están constituidas por aluminio.

Parece que activa a la tripsina (Langenbeck y cols. 1961) a la fosfoglucomutasa (Strickland 1949), a la succinico deshidrogenasa (Rapaport y cols. 1955). En cuanto a los enzimas que participan en la síntesis del heme, activa a la ALA-dehidrasa e inhibe a la delta-aminolevulinico sintetasa, a la uroporfirin-decarboxilasa y a la hemosintetasa.

En núcleo, unido especialmente a la heterocromatina, se encuentran pequeñas cantidades de aluminio.

El aluminio tiene gran afinidad para los nucleótidos y por tanto para el DNA y para los nucleosidos y por ello para el RNA. Posiblemente se una sólo a los grupos fosfato. Matsumoto y cols. (1976) vieron con ADN de raíces de guisantes que las histonas competían con el Al^{3+} en su unión con los grupos fosfato. La unión modifica al menos el punto de fusión del DNA. Estos estudios fueron realizados con concentraciones de aluminio 10 veces superiores a las encontrables en el hombre y con 1.000 veces menos DNA que el de una célula pues con concentraciones normales se produce la precipitación de desoxirribonucleato de hidróxido de aluminio. En otra experiencia efectuada en 1980 incuban raíces de guisantes con 1 mmol/l de cloruro aluminico a pH 4,5 viendo que aumentó 0,086 la relación aluminio/DNA-fosfato con reducción al 50% de la transcripción. La adición a cromatina aislada ocasionaba a la hora el mismo grado de unión al ADN-P pero había menos efectos sobre la transcripción. Oehlkers (1943, 1953) vieron la producción de mutaciones y rupturas de cromosomas en la meiosis y en la mitosis en plantas. Aún cuando no suele estimarse al aluminio como cancerígeno, la inyección subcutánea al ratón de aluminio-dextrano (Haddow y cols. 1960) o la implantación subcutánea de aluminio a las ratas (Ogura y cols. 1967) produce sarcomas con bastante frecuencia.

El aluminio tiene gran avidez para el colágeno y esto explica el que se deposite en la pared de los vasos de pequeño calibre, en las membranas basales de la piel, (Tipton y cols. 1973), en el pelo en las uñas, así como en el cartílago, en la sinovía y en el líquido sinovial.

El pulmón, es el órgano más rico en aluminio, Alfrey (1980) evaluó una concentración de 20 mg. por kilo de órgano fresco. Esta cantidad se debe, con seguridad al aluminio retenido cuando ingresa por vía respiratoria.

Las paratiroides tienen unos 3,25 mg por kilo de órgano fresco. A medida que es mayor el aporte oral aumenta linealmente la concentración en la glándula, cuya función se afecta por el aluminio. En la insuficiencia renal puede haber hipertrofia e hiperfunción de las paratiroides. No se conoce, sin embargo, el papel que el aluminio pudiera tener sobre la función paratiroidea.

Las células de la médula suprarrenal concentran también mucho al aluminio. La reacción cromafin, propia de estas células, consiste en la oxidación y polimerización de las catecolaminas por el cromo, tomando los gránulos de secreción un color marrón. Es posible que el aluminio desplace al Ca^{++} y al Mg^{++} de los complejos que forman estos metales con el ATP y con las catecolaminas como parece confirmarlo el uso de hidróxido aluminico para extraer catecolaminas de los tejidos y de la orina (Lindvall y cols. 1981).

El aluminio se concentra en los ganglios. Los hiliares contienen una gran proporción seguramente como resultado de la entrada pulmonar. Basado en la similitud del aluminio con el galio se considera que los linfomas tanto T como B acumulan mucho aluminio. Hanna y cols. (1980), ven que el hidróxido aluminico inyectado en el peritoneo inhibe la actividad de los linfocitos T y B, bien por destrucción de ellos o por acción antimitótica, que podría hacerse por alteración de los microtubúlos.

Es posible que como el indio, produzca al ser inyectado intravenosamente una intensa plaquetopenia rápidamente reversible.

El aluminio que llega a las células no puede salir de las mismas. Las que tienen un ciclo rápido y mueren pronto van a ir liberando el aluminio que captaron. Por eso en las células de vida corta como en los eritroblastos, no se produce acúmulo de aluminio. Las células del intestino o de la piel que son descamadas cuando mueren permiten la eliminación del aluminio que les ha llegado. Las células muertas que no se eliminan al exterior son captadas por los macrófagos. Estas células engloban los restos celulares en los fagolisosomas, estructuras diferentes de los siderosomas que contienen la ferritina procedente de los hematíes viejos; en las exposiciones largas se sobrecarga el macrófago de aluminio. El macrófago puede eliminar al aluminio llevándolo al riñón, al intestino o a la piel, pero puede contribuir a llevarlo al cerebro ya que es una célula que puede atravesar la barrera hematoencefálica.

Los polimorfonucleares engloban al galio y se piensa que posiblemente también lo haga con el aluminio.

En el pulmón se acumula por la entrada continua del aire contaminado. Las células hepáticas cargadas de aluminio mueren pero normalmente se regeneran y no se produce repercusión clínica.

En las células que no se renuevan, la carga de aluminio conduce a su destrucción y a la disminución funcional del órgano del que proceden. Esto ocurre con las células del miocardio, cuya destrucción aboca a la presentación de miocardiopatías mortales o en las neuronas causando encefalopatías mortales, demencias, etc. Se estima que hay en el cerebro de los jóvenes 0,2 mg de aluminio por kilo en fresco en personas jóvenes, mientras que en los viejos, la concentración es de 0,6 a 0,7 mg/kg. En estas células que no se renuevan el aluminio se va concentrando como ocurre con otros metales.

La vulnerabilidad al aluminio va, pues a depender, de la concentración que alcancen en los órganos blancos, la cual a su vez refleja la sobrecarga orgánica del metal y el conjunto de factores genéticos y ambientales que intervienen en la absorción, transporte y deposición específica en los diversos órganos y de las posibilidades de reparación de éstos.

El depósito de aluminio en los lisosomas del hígado es grande pero la regeneración hepática hace que no se produzcan lesiones importantes y no se altere la función hepática Galle y cols. en 1982 observaron algún caso con una grave destrucción del hígado. Las células hepáticas destruidas se eliminan seguramente por vía biliar.

El depósito en las fibras musculares del miocardio causa depósitos grandes de fosfato aluminico que origina miocardiopatía que puede ser grave. Igualmente pasa con el depósito en el hueso. La tasa de crecimiento óseo es en vida extrauterina, máxima en los días después de nacer; el 80% del desarrollo óseo se efectúa en la infancia de modo que las lesiones óseas en esta época pudieran tener consecuencias a largo plazo.

Aluminio y sistema óseo

El hueso es el órgano que más aluminio acumula después del pulmón y hay que tener en cuenta que éste recibe aluminio del aire. Hay una gran variabilidad en las concentraciones de aluminio que se encuentran en el hueso de las personas no especialmente expuestas Cournot y cols. (1981) fueron los autores que encontraron menores concentraciones, del orden de 5 a 10 mg./kg.

Parsson y cols., ya en 1971, habían encontrado concentraciones elevadas de aluminio en el hueso de personas dializadas. Danton y cols. (1984), McClure y cols. (1984) obtuvieron concentraciones de 8,2 microgramos/g en peso fresco y de 51 si había osteomalacia. En el hueso desecado se encuentran concentraciones de 0,1 a 0,5 mg por g, que llega a 5 mg en la estrecha banda en donde se está produciendo la mineralización.

Además de la osteodistrofia propia de la insuficiencia renal, en el 2% de los dializados aparece esclerosis ósea y sobre todo osteomalacia debida al acúmulo de aluminio en el tejido osteoide (matriz ósea) que disminuye la osificación y la formación de trabéculas (Visser y cols. 1985, Goodman 1985, 1986, Andress y cols. 1987). La osteomalacia se acompaña de fracturas espontáneas, de debilidad muscular, y menos frecuentemente de necrosis vascular, y de lesiones articulares que pueden destruir el cartilago. El cuadro puede asociarse con demencia.

Platts y cols. (1984) vieron que el 20% de 284 dializados se fracturaron en un año. El riesgo se cuatuplicaba cuando el agua contenía más de 1 micromol de aluminio por litro.

La microscopía iónica demuestra que el aluminio se acumula de preferencia en los frentes de calcificación (Goodman y cols. 1985, Malluche y cols. 1985) en donde es más intenso el metabolismo. La microscopía y la sonda electrónica demuestran que el aluminio está en esas áreas en forma de cristales submicroscópicos de fosfato aluminico que sustituyen a los normales de hidroxapatita. Como consecuencia se produce la osteomalacia. El aluminio se liga en la zona de mineralización con el colágeno y con polisacáridos dificultando así la aposición mineral. (Ellis y cols. 1979, Boyce y cols. 1981).

Aún cuando suele estar aumentada la aluminemia por encima de los 50 microgramos/litro, que se considera el límite superior normal, no sirve este dato como elemento diagnóstico, pues en numerosas ocasiones la aluminemia es normal y sólo la adición de 2 g de desferroxamina al líquido de diálisis aumenta al cabo de 48 horas la aluminemia a niveles de 150 y hasta de 200 microgramos/litro, caso de existir sobrecarga ósea. (Seyfert y cols. 1987).

El silicio se acumula en las zonas de osificación llegando a estar a una concentración de 5 mg/g. en ratas. El Al³⁺ tiene un peso atómico semejante al del silicio y podría como éste acumularse en la zona de mineralización. Además de su efecto directo sobre el hueso, se sabe que las sales aluminicas administradas por vía oral inhiben la absorción de fósforo y causan osteomalacia y raquitismo en animales de experimentación. En el hombre, Kaya y cols., vieron que la administración de dosis fuertes de aluminio por vía oral, causaban hipofosfatemia.

A diferencia de lo que ocurre en la osteomalacia por déficit de vitamina D, en la ocasionada por el aluminio no hay aumento sérico de la fosfatasa alcalina; es más el aluminio inhibe al enzima que está en elevadas concentraciones en el área de mineralización, con lo que se altera ésta. La liberación por la fosfatasa de fosfórico en las zonas de osificación es la causa de la formación de los cristales de fosfato aluminico.

La osteopatía aluminica puede presentarse en el lactante, por el empleo de fijadores de fosfato conteniendo aluminio, Koch y cols. (1985), describieron el caso de un niño con uremia congénita, quien desarrolló una osteopatía dolorosa progresiva con fracturas espontáneas diversas entre ellas, de las costillas, que ocasionaron problemas respiratorios. Se encontró exceso de aluminio en el tejido osteoide mineralizado y en el que aún no se había impregnado de sales cálcicas. El niño no tenía síntomas de encefalopatía.

Articulaciones

En la diálisis de larga duración se produce una artropatía bien definida clínica y radiológicamente asociada a veces a la osteomalacia. Geyjo y cols. (1985) encontraron en las articulaciones de estos pacientes, depósitos de beta-2-microglobulina, depósito que no es la causa del proceso, pues se encuentran sin dar síntomas en otras personas, Metter y cols. (1981) señalaron el acúmulo de aluminio, en el cartilago sinovia y líquido articular de dializados que estaban siendo tratados con hidróxido aluminico. En otro trabajo publicado en 1984 en 28 pacientes dializados durante 123 meses de media (sigma 7) con artropatías. Encontraron estos resultados expresados en microgramos, por gramo de tejido fresco:

Tejido	dializados con artropatía			Controles			p por la t de Student
	número	media	sigma	número	media	sigma	
cartilago	28	17,4	6,6	10	2,4	0,4	< 0,01
sinovia	12	20,2	3,6	13	1,7	0,4	< 0,05

Había depósitos de amiloide en el 82% de los 28 pacientes y las mayores concentraciones de aluminio se daban en los que tenían amiloidosis por beta-2-microglobulina.

El fosfato aluminico cristalino inyectado en la pata de la rata causa una inflamación mayor que la origina el fosfato cálcico, aunque menor que la originada por el carragen. Delongas y cols. (1984) inducen sinovitis con derrame en conejos a los que inyectan fosfato aluminico. La microscopia de longitud de onda dispersiva revela que en las células se producen depósitos de aluminio y de fosfato; la microscopia electrónica de transición demuestra la presencia de inclusiones en los lisosomas del material fagocitado con microfilamentos.

En la insuficiencia renal crónica se producen calcificaciones en el pulmón (Neff y cols. 1974, Conger y cols. 1975) que Graaf y cols. (1979) ve en el 3% y Faubert en el 61%, diferencia seguramente debida al método empleado en su detección —no dan alteraciones en radiografía ni signos clínicos— por gammagrafía pulmonar con pirofosfato (mejor que con difosfato) de estaño, marcado con tecnecio radioactivo.

También hay calcificaciones cardíacas (Terman y cols. 1971), Abrahams y cols. (1982) las ven en el anillo mitral cuerdas tendinosas y músculos papilares, en el riñón (Coburn y cols. 1986) y con menos frecuencia en arterias, periarticulares y más raras en otras vísceras.

Las calcificaciones extraviscerales de los urémicos están formadas por hidroxiapatita mientras que las viscerales tienen material amorfo con elevada concentración de pirofosfato y de magnesio y sólo si hay otras circunstancias pueden tener hidroxiapatita. Las viscerales están relacionadas con alteraciones del metabolismo fosfocálcico y de la parathormona y pueden disminuir al reducirse la cantidad de fósforo y de calcio. Las calcificaciones viscerales no dependen del contenido en fosfato y en calcio y por eso no disminuyen al cesar la ingesta de esos iones.

En el caso de Gómez-Fernández y cols. (1988) la supresión de la leche y de las resinas normalizó la calcemia. Estos factores más el hidróxido de aluminio podría provocar hipercalcemia, hiperfosforemia y alcalosis "milk-alkali syndrome" debida al hidróxido aluminico que neutraliza al ácido gástrico y precipita al bicarbonato segregado por el páncreas todo lo cual favorecería las calcificaciones y además en este caso la parathormona estaba elevada en contra de lo habitual en dializados.

Aluminio y sistema hematopoyético

Los eritroblastos captan aluminio, al madurar el eritroblasto, pierde el núcleo y los lisosomas con lo que sólo queda aluminio en la membrana de los hematíes. Sin embargo durante esta maduración eritrocítica el aluminio inhibe, como se ha confirmado in vitro, a la delta aminolevulinico sintetasa, a la uroporfirin decarboxilasa y a la hemosintetasa causando anemia. La anemia aparece en el 25% de las personas que sufren intoxicación por el aluminio y en casi todos los que presentan demencia por diálisis, anemia que precede a los síntomas neurológicos. Se trata de anemia hipocroma, microcítica, por tanto con disminución del hematocrito y aumento de la protoporfirina eritrocitaria (Kayser y cols. 1985, Swartz y cols. 1987). La ferrinemia y los depósitos de hierro son normales. Por eso la administración de hierro no mejora la anemia y si lo hace la desferrioxamina quelante del aluminio, que rebaja las tasas plasmáticas en ratas o en el hombre con encefalopatía. Es posible que en la génesis de la anemia intervenga el bloqueo de los macrófagos por el aluminio, con lo cual se alteraría el metabolismo del hierro.

Abdulla y cols. (1979) encontraron que el cloruro de aluminio reduce in vitro la actividad de la delta aminolevulinico deshidratasa. La inyección subcutánea de 0,9 ó 1,8 mM (25 ó 50 mg) de cloruro aluminico a ratas Wistar macho, activa como lo hace el zinc, a la enzima uniéndose a dos lugares diferentes ya que la inyección de los dos metales produce una activación estequiométrica aditiva. Además el aluminio antagoniza el efecto del plomo sobre el delta aminolevulinico (inyección de 25 mg subcutáneamente de acetato de plomo) inyectándolo en diferentes concentraciones de cloruro de aluminio al cabo de dos horas de haber inyectado el plomo. Abdulla y cols. encontraron en urémicos sometidos a hemodiálisis un aumento de la actividad de la delta aminolevulinico deshidratasa que atribuyeron a que los pacientes tomaban medicamentos con aluminio.

La anemia de los insuficientes renales en estado terminal suele estimarse debida a la toxinas urémicas y a deficit funcional de la eritropoyetina (Adamson y cols. 1968, Navarro y cols. 1982) y además colaboran la tendencia hemorrágica de la uremia, la pérdida de sangre en la diálisis y la hemolisis por agentes de la diálisis. Sin embargo Elliot y cols. en 1978 ya sugirieron el posible papel del aluminio al observar que la hemoglobina estaba disminuída en dializados que desarrollarían un año después, una encefalopatía. Esta disminución fue encontrada en tres, de cuatro pacientes que tenían más de 400 microgramos/litro de suero de aluminio. La asociación del aluminio con la anemia fue observada por O'Hare y cols. (1982), Short y cols. (1982), Wills y cols. (1983), en enfermos y por Touam y cols. (1983) y por Kaiser y cols. (1984) en animales.

Altmann y cols. (1988) vieron que la anemia se produce en dializados con ligera sobrecarga de aluminio procedente de los productos ligadores del fósforo administrados a estos pacientes. A un grupo de quince dializados durante 8,2 años (4-15) le administran 30 mg/kg de desferroxiamina intravenosa al final de la diálisis durante tres meses. La aluminemia pasó al cabo de un mes de 54,6 microgramos (sigma 11,2) por litro de suero inicial a 167,0 (sigma 27,5) por la salida de aluminio del hueso y otros órganos. Se estabilizó hasta el tercer mes y luego bajó, a los tres meses y medio cuando ya se había producido el vaciamiento de aluminio de los órganos.

Altmann y cols. (1987) encontraron que una carga discreta de aluminio era capaz de inhibir a la dehidropterina reductasa de los hematies, efecto reducido por el quelante desferroxiamina. Este enzima constituye además un neurotransmisor y es verosímil que la actividad de la enzima en los glóbulos rojos pueda reflejar la actividad en el sistema nervioso central. Es posible que los efectos sobre este neurotransmisor intervenga en las consecuencias encefálicas del aluminio.

La hemoglobina inicial de 8,46 (sigma 0,70) g/l subió al cabo de un mes a 10,43 (sigma de 0,80) con aumento también significativo del valor corpuscular y del volumen corpuscular medio. La hemoglobina mostró una mejor respuesta a la desferroxiamina cuando las concentraciones basales estaban en torno a los 100 microgramos/l. La supresión de la desferroxiamina causó una disminución de la hemoglobina. Los autores sugieren que el tratamiento con desferroxiamina debería ser más prolongado que los tres meses que en este trabajo emplearon.

Similarmente de la Serna y cols. (1988) vieron en 16 pacientes hemodializados sin anemia microcítica que tenían 7,2 g/100 ml de Hb (1,0 de sigma) y una aluminemia moderada de 44 microgramos/l (sigma 16) y ferritina normal, media de 800 microgramos/l (sigma 464) que el tratamiento con desferroxiamina 1 g. venoso después de cada sesión de diálisis, subió la hemoglobina a 9,1 (sigma 2,5) con disminución de las necesidades de transfusión, mientras que en otro grupo semejante pero sin utilizar la desferroxiamina no hubo estos cambios. Además en el grupo tratado aumentaron los reticulocitos y la creatina de los hematies con disminución de la ferritina sérica y de la protoporfirina de los glóbulos rojos. La ferritina disminuyó más en los pacientes en los que mejoró la anemia

Aluminio y Sistema Nervioso Central

El cerebro formado por neuronas que no se regeneran es un órgano altamente vulnerable a los metales. La mayoría de los informes dan una concentración para el aluminio de

0,5 mg por kilo de peso fresco, teniendo el doble la substancia gris que la blanca (McDermott y cols. 1978, Alfrey y cols. 1978, Arieff y cols. 1979). Si se acepta un comportamiento similar al del galio pasaría al cerebro un 0,10 a 0,15% de la concentración plasmática (Nelson y cols. 1972) mientras que otros órganos incorporarían un 2%. Como la absorción diaria está en torno a los 50 microgramos al día pasarían al cerebro 0,075 microgramos con lo que se tardaría más de 36 años y medio en alcanzar 1 mg de retención en el cerebro.

Es posible que el paso al cerebro se haga desde la pared de los vasos de pequeño calibre que se sabe contienen bastante aluminio (Matsumoto y cols. 1976, Joshida y cols. 1977) pasando la barrera hematoencefálica bien por los macrófagos o por la transferrina y pasando al LCR. Hay diversos estudios sobre la concentración de aluminio en el LCR, pero los resultados son muy diversos y reflejan más que diferencias reales, las de los métodos y la posible contaminación de las muestras.

Autores	Fecha	Microgramos de aluminio por litro de líquido cefalorraquídeo
Delaney	1979	2.000 a 7.000
Goddy y cols.	1974	210
Crapper y cols.	1973	120
Shore y cols.	1983	11 a 35
De Boni y cols.	1976	5 a 20
Elliot y cols.	1978	4 a 15
Pegon		16,5 a 25,5 (Media 19,8) por absorción atómica sin llama.

Es muy probable que la baja concentración del aluminio en LCR y en cerebro sea debido a la presencia de mecanismos reguladores muy selectivos de base genética y específicos de especie.

CONCENTRACIONES, OBTENIDAS POR DIVERSOS AUTORES, DE ALUMINIO EN EL CEREBRO HUMANO

Autores	año	mg. de aluminio por kilo de cerebro en fresco	peso seco
Arieff y cols.	1962	0,6	
Tripton y cols.	1963	0,23 (0,18-0,26)	
Hamilton y cols.	1972	0,5 = 0,1	
Ward y cols.	1976	2,4 (1-3,5)	
Flendrig y cols.	1976	3(1,5-4,5)	11,9 (6,1-17,8)
Crapper y cols.	1976	0,48 = 0,18	1,9 = 0,7
Yase	1977	4,3 = 2,05	17 = 1,0
Julshann y cols.	1978	3,8 = 0,25	15,2 = 1,0

Autores	año	mg. de aluminio por kilo de cerebro	
		en fresco	peso seco
Cartier y cols.	1978	1,5 = 0,9	
Trapp y cols.	1978	0,86 = 0,12	
McDermott y cols.	1979	0,63 = 0,08	2,5 = 0,3
Arieff y cols.	1979	0,23 = 0,05	0,0 = 0,2 (Substancia gris)
Yoshimasu y cols.	1980	4,3 = 2,05	17 = 1,3
Alfrey y cols.	1980	0,4 = 0,22	2,4 = 1,3 (Substancia gris)
Alfrey	1980	0,4 = 0,22	2,4 = 1,3 (Substancia gris)
Markesbery y cols.	1981	0,41 = (0,1-3)	
Traub y cols.	1981	0,35 (0,18-0,26)	1,4 (0,9-2,4)

Demencias en pacientes dializados

En 1962 Mc Laughlin y cols. habían achacado al aluminio la causa de ciertos casos de encefalopatías. En 1972 Alfrey y cols. describieron cinco casos de un síndrome de disprasia con accesos convulsivos plurifocales en Denver en pacientes hemodializados de forma crónica. Lepresley y cols. (1975) comunicaron un caso de encefalopatía de curso progresivo con deterioro de las actividades cerebrales, especialmente mentales que originó la muerte del paciente, que tenía 37 años, sin que tuviera en ningún momento insuficiencia renal. En su cerebro encontraron unas concreciones microscópicas que presumieron de origen calcáreo. George Duckett, con ocasión de una estancia sabática en Francia, analizó por microscopio corpuscular analítico, estas concreciones, encontrando asombrado, que no tenían calcio sino aluminio asociado con fósforo y que en los pulmones había abundante depósito de polvo de aluminio.

A partir de este momento se suceden una serie de trabajos que relacionan la encefalopatía que aparece en enfermos dializados con el aluminio procedente de los líquidos de diálisis especialmente los del mismo Alfrey y cols. (1976 y 1978) y los de Flendrig y cols. (1976), Ward y cols. (1986), Elliot y cols. (1978), McDermott y cols. (1978), Cartier y cols. (1978), Arieff y cols. (1979) y, como no, los de Alfrey y cols. (1980).

Se trata de una encefalopatía que comienza a los dos o tres años de haberse iniciado la diálisis. Inicialmente aparecen disartria, disfasia, tartamudeo, vacilaciones, mioclonus, lagunas, etc., simulando más una epilepsia que una demencia. Luego aparecen la ataxia, la apraxia, contracciones y enroscamiento epileptoides y muecas con demencia progresiva. El EEG, está alterado desde el comienzo, siendo el patrón más frecuente el de un trastorno del movimiento. Termina con demencia progresiva global con síntomas predominantes del lóbulo temporal.

El cuadro revierte si se quita el aluminio del líquido de diálisis al aparecer los síntomas y aún más rápidamente si se administran quelantes, pero en otro caso evoluciona rápidamente hacia la muerte.

No se encuentran alteraciones macroscópicas en el cerebro. Los hallazgos microscópicos son escasos y a veces contradictorios. Brun y cols. (1980) encontraron pérdida de neuronas especialmente de las células de Purkinje (Ward y cols. 1976), depósitos de fucsina y aumento de cuerpos amiloides (Burks y cols. 1976), algunos infartos lagunares,

cambios espongiiformes, degeneración neurofibrilar aumentada, aunque son poco frecuentes los cambios neurofibrilares. Se ha descrito la presencia de un material fibrilar argirófilo pero no con doble refringencia que no se tiñe con rojo congo, que reacciona con un anticuerpo contra la porción 210.000 D del polipeptido del neurofilamento, lesiones que se ven en la encefalopatía experimental por aluminio pero no en la enfermedad de Alzheimer. La mayoría de los autores no encuentran placas seniles; sin embargo Brun y cols. las describen.

Alfrey y sus colaboradores (1978), los descubridores de la demencia asociada a la diálisis, encontraron cifras bajas de aluminio en el músculo, hueso y cerebro de personas normales; en los dializados sin demencia las concentraciones fueron tres veces mayores y en los que habían desarrollado la encefalopatía era diez veces superior.

La diálisis con líquidos con aluminio causa al cabo de dos años un aumento de la aluminemia del orden de los 220 microgramos/litro, con el consiguiente aumento de la concentración de aluminio en los órganos y entre ellos en el cerebro. La concentración aumenta con la duración de la exposición.

Los pacientes con demencia por diálisis tienen una concentración de 1-8 mg de aluminio por kilo de cerebro con una media de 4,5, lo que supone ocho veces más que la que suele considerarse normal, mientras que en el hígado hay 73 veces más y en el hueso 85 veces más, según encontraron Alfrey y cols. (1980). Esto implica una alta toxicidad cerebral del aluminio.

CONCENTRACIONES DE ALUMINIO EN MG. POR KILO EN CEREBRO DE PERSONAS QUE SUFRIERON CUADROS NEUROLÓGICOS PATOLOGICOS CON OCASION DE HEMODIALISIS

Autores	año	mg. de aluminio por kilo de cerebro	
		en fresco	peso seco
McLaughlin y cols.	1962	5	(No por diálisis, sino por inhalación)
Flendrig y cols.	1976	3,25	36-142
Ward y cols.	1976	6,6 (5-8)	2 6,5 (20-33)
Platts y cols.	1976	0,9-1,2	3,5-4,6
Elliot y cols.	1977	3,25	13
Cartier y cols.	1978	5,5 = 1,6	
Alfrey y cols.	1978	2,2 = 1,1,	8,9 = 4,3
McDermott y cols.	1978	1,25-1,5	5-2
Arieff y cols.	1979	3,1 = 2,2	12,4 = 4,9
Alfrey y cols.	1980	4,2 (1,3-8,3)	25 (30-50)
Nathan y cols.	1980	20	80
Alfrey	1980	4,2 (1,3-8,5)	25 (8-50)

LACTANCIA ENTRE EL COMIENZO DE LA DIALISIS Y LA APARICIÓN DEL CUADRO CLINICO DE LA ENCEFALOPATIA

Autores y año	Microgramos de aluminio por litro de líquido de diálisis	Número de casos	Años de latencia hasta la aparición de la demencia. Media y rango	
Alfrey y cols. 1980	= 75	8	6	3-10
Short y cols. 1980	50-110	9	5,6	2-8,8
Pierides y cols. 1980	140	11	1,7	0,3-2,4
Ward y cols. 1976	180	14	3,6	1,3-8
Duneall y cols. 1978	100-400 (200)	20	2	1-3,5
Elliot y cols. 1978	150-300	13	3,1	1-4
	(a veces más de 1.000)			
Platts y cols. 1977	150-800	11	menos de 4	
Cartier y cols. 1978	200-800	8	2,7	1,5-4,5
Rozas y cols. 1978	640	8	menos de 1	
Flendrig y cols. 1976	= 1.000	6	2,4	1,5-3,3

Flendrig y cols. (1976), Platts y cols. (1987), Cartier y cols. (1978) entre otros demostraron que los dializados que desarrollan encefalopatía habían estado expuestos a mayores concentraciones de aluminio que aquellos que no habían sufrido el mismo. Schreeder y cols. (1983) estudiaron 55 casos procedentes de seis centros de diálisis en EEUU, variando la tasa de ataque según los centros entre 2,2 a 14,7% (4% en el total). La tasa de ataque aumentó significativamente con la exposición al dializado. Demostraron que el nivel de aluminio tolerado por el paciente antes de que aparecieran los síntomas estaba inversamente relacionado con la concentración media del aluminio en el líquido de diálisis.

Sprague y cols. (1986) estimaron que a partir de una concentración en el líquido de diálisis de 0,030 mg/l hay riesgo de encefalopatía, nivel que causaría una aluminemia superior a los 0,1 mg/l.

De otro lado, experiencias con animales, aunque antiguas, relacionan también al aluminio con la producción de encefalopatías. Seiberr (1929) logra producir encefalopatías a los animales a los que inyecta subcutánea o intracerebralmente aluminio o sus sales. Kopelov (1942) observó la aparición de convulsiones en monos a los que había aplicado en sus áreas corticomotoras cremas con aluminio y Bine y cols. vieron que la inyección subcutánea de lactato o de tartrato de aluminio al conejo, causaba la degeneración neurofibrilar de sus neuronas cerebrales.

También confirma el papel causal del aluminio, la mejora antedicha de los pacientes al eliminar el aluminio de los líquidos de diálisis así como los buenos efectos de la desferroxiamina. (Ackrill y cols. 1980, Kingswood y cols. 1982), Payton y cols. 1984, obtuvieron buenos resultados en un caso en el que el agua de diálisis tenía entre 20 y 67 microgramos de aluminio por litro, rebajando por ósmosis inversa el aluminio a sólo 0,2 micromoles/l y añadiéndole desferroxiamina. El paciente además tomaba hidróxido de aluminio por vía oral. El líquido extraído sin adicionar desferroxiamina tenía 0,4 micro-

moles/l y con la desferroxiamina 1,7, es decir, que se produce una amplia depuración de aluminio del organismo que llegó a ser de 7 micromoles/l en suero cuando aparecieron los síntomas.

La demencia por aluminio puede ser causada por el aluminio ingresado por otras vías. El caso inicial de Lesprely fue debido, al parecer, al polvo de aluminio. También podrían causarla, los antiácidos u otros medicamentos. Nathan y cols. y Griswold y cols. describieron en 1980 sendos casos de encefalopatía por antiácidos. Freundlich y cols. (1983) estudiaron una niña de once meses a la que se le encontró a las 24 horas de haber nacido, displasia renal bilateral con oliguria; se le administró calcio, vitamina D y carbonato de aluminio. La niña estuvo bien, aunque aparecieron signos de osteodistrofia renal a las diez semanas, época en la que se encontró 3.562 picogramos de parathormona por ml. (normal 150-375). Luego comenzaron accesos epileptiformes, tetania, hipotonía, retraso del desarrollo, ataxia y después deterioro de reflejos y de la actividad motórica. En suero se encontró 319 microgramos de aluminio por litro y en el LCR 27. El EEG era compatible con una intoxicación por aluminio. En 1985 Freundlich y cols. comunicaron dos casos de encefalopatía fatal en dos prematuros con grave insuficiencia renal a los que se les había administrado un astringente con aluminio, y en cuyos huesos y cerebros había alto contenido del metal. Koo y cols. (1989) piensan que al menos en un caso debió haber aporte de aluminio de la dieta pues la cantidad de aluminio de su organismo superaba a la recibida con el medicamento.

Además de la demencia se han señalado por diversos autores alteraciones cerebrales en personas que tienen un aumento moderado de aluminio en su organismo. Savazzi y cols. (1985) encontraron en casi la mitad de sus pacientes que habían soportado más de diez años hemodiálisis, atrofia difusa o cortical del cerebro, que vieron se relacionaba con la presión arterial media. Gilli y cols. (1983) encontraron en hemodializados alteraciones psicomotrices que están correlacionadas con la duración de la diálisis y con el aumento de la parathormona, aumento que pudiera no ser causal en la perturbación psicomotriz sino secundaria a la insuficiencia renal. Jackson y cols. (1987) observaron una disminución del cociente intelectual en una pequeña parte de dializados durante más de cinco años y medio. Altmann y cols. (1989) encontraron en 27 hemodializados durante largo tiempo, con normalidad aparente de su función cerebral y que si tenían un ligero aumento de la aluminemia (59 microgramos/l de media con sigma de 9) disminuyó el CI y otras cinco funciones psicomotoras entre ellas —en diez casos— un aumento significativo de las diferencias entre los potenciales visuales evocados por un estímulo normal y por un flash en relación con la ingesta de aluminio.

Exclerosis lateral amiotrófica y parkinson-demencia.

Poco después de la II GM se señaló una prevalencia cien veces mayor de esclerosis lateral amiotrófica (ELS) y de Parkinson asociado con demencia (PD), en los chamorros, indígenas de las islas Guam y en otras del archipiélago de Las Marianas y poco después en la península de Kii, en la isla de Houshu en el Japón (Yase 1979), en la zona occidental de Nueva Guinea (Gajdusek 1979, 1982) y en aborígenes del Norte de Australia (Kiloh y cols. 1980). La esclerosis lateral amiotrófica se presentaba en personas menores de 35 años y determinaba su muerte hacia los cincuenta. (Reed y cols. 1966, Stanhope y cols. 1972). El parkinson-demencia aparecía hacia los 40 años de media y originaba la muerte al cabo de unos cuatro años de evolución. Entre 1950 y 1959 se estimó que había

causado la muerte del 15% de los varones mayores de cuarenta años, y del 11% de las mujeres por la ELA y del 8% por el PD.

En ambos cuadros hay una intensa deplección neuronal que causa atrofia cerebral y que en el caso de la ELA es mayor en las neuronas motoras primarias, en los núcleos de los nervios craneales y en el asta anterior de la médula mientras que en el PD está más acentuada en la substancia nigra y en locus coeruleus.

Microscópicamente se encuentra degeneración granulovacuolar, que aparece incluso en sanos de la isla de Guam y, como en el Alzheimer, degeneración neurofibrilar y posteriormente ovillos (tangles) de neurofibrillas en el 95% de los afectados, mientras que están ausentes en controles.

No se pudo evidenciar ningún factor hereditario, y la disminución temporal de la enfermedad disminuye mucho la probabilidad de que los genes tengan papel importante en su génesis. La hipótesis de que fuera causada por un virus lento se desvanece al no haberse logrado la transmisión a primates. Tampoco han dado luz las investigaciones epidemiológicas. Hiffman y cols. (1978) encontraron linfopenia especialmente a expensas de los linfocitos T, y respuesta disminuída a los estímulos mitogénicos y a las pruebas epicutáneas. El Manganeseo, que produce cuadros parkinsonianos en los trabajadores expuestos y que se halla abundantemente en el suelo y subsuelo de Guam (Eliazan y cols. 1966) no parece ser la causa de los síndromes ELA y PD. Yoshida (1977) encontró con microanálisis con rayos X en cerebro de fallecidos con EA cifras altas de manganeso pero Yoshimasu y cols. (1980) no pudieron confirmarlo. Los alimentos obtenidos de cicadas contienen la beta-N-metilamino-L-alanina, sustancia tóxica y otros productos tóxicos y cancerígenos que se obtienen de las nueces de las *Cycas circinalis* que crece en la isla de Guam. Sin embargo no reproduce los síntomas de EA en animales.

Los equipos dirigidos por Garruto, Gajdusek y Perl en una serie de trabajos aparecidos entre 1982 y 1985 encontraron depósitos de complejos minerales con calcio y aluminio en las neuronas hipocampales de pacientes con EA y PD. El uso de un espectrómetro de Rayos X con diversas longitudes de onda conectado a un ordenador permitió observar que estos depósitos se localizan en torno al núcleo y en las dendritas, aunque con amplias variaciones entre las neuronas. La concentración mayor hallada fue la de 4.300 ppm de calcio y 700 ppm de aluminio expresadas en peso de cerebro seco. En ninguno de los controles se encontraron estos depósitos. Wakayama y cols. encontraron en cerebro y médula de afectados de EA en Kii 17,7 a 21,1 mg/kg en peso seco, llegando a tener en médula concentración cuadruple de la hallada en los controles. Perl y cols. (1982) y Garruto y cols. (1984) encontraron por medio de sondas de electrones aluminio en el 58 a 68% de las neuronas de los fallecidos por EA y PD de Guam que presentaban degeneración neurofibrilar y sólo en el 11% de las que no presentan esa alteración. El aluminio estaba especialmente en el núcleo aunque también se encontraba en muchos casos en el citoplasma.

Los depósitos de calcio y de aluminio alterarían a las neurofibrillas, presentes en prácticamente todos los afectos; Anderson y cols. encontraron degeneración neurofibrilar en el 29% de los chamorros de 30 a 39 años muertos por procesos diferentes de los que nos ocupan y en el 100% de los que tenían 80 a 90 años. Esto indicaría que puede haber lesiones histológicas sin síntomas cuando su intensidad no es grande y sólo al rebasar la pérdida de un determinado umbral surgiría el cuadro clínico. En todo caso la degeneración neurofibrilar antecede a la clínica.

Se ha especulado sobre el mecanismo por el que se forman los depósitos de calcio y de aluminio. Yase (1972, 1978, 1980) emitió la hipótesis de que en el agua habría poco calcio así como en los alimentos lo que ocasionaría un hiperparatiroidismo secundario

que aumentaría la absorción del calcio y sobre todo la del aluminio. En suelos pobres en calcio, el pH suele ser ácido con lo que el aluminio pasaría fácilmente al agua de las abundantes lluvias. En el sur de Guam y donde había muchos casos de ELA y PD, el suelo es rico en bauxita que cede aluminio, y en manganeso y pobre en calcio y en magnesio. En Kii hay también poco calcio en el agua y mucho aluminio en el arroz (Iwata 1977). En Nueva Guinea el agua tiene poco calcio y una alta concentración de hierro y de aluminio del orden de los 100 a 400 microgramos procedente de la bauxita (Gajdusek y cols. 1982). En el norte de Australia el suelo contiene mucho hierro y aluminio (Kiloh y cols. 1980, Gajdusek 1982). Sin embargo hay áreas con ELA y con PD en las que el agua es rica en calcio. Hay que tener en cuenta otros aportes de calcio distintos del agua como puede ser el pescado, cuyo consumo no se ha encontrado relación con estas enfermedades.

Es casi indudable que el aluminio tiene un papel importante en la génesis de estos procesos. El comienzo tardío y la progresión lenta son compatibles con una intoxicación por metales pesados. Se encuentra aluminio en médula de los afectados a concentraciones semejantes a las halladas en los estudios experimentales, en la demencia postdialisis y en el Alzheimer. Las degeneraciones neurofibrilares pueden ser producidas por ese metal. Es verosímil que en la ELA, en el PD así como en el Alzheimer se produzca un trastorno secundario del metabolismo mineral que causa la aposición de aluminio (y de calcio en el caso de la ELA) y la destrucción de neuronas que cuando predominan en la médula se producirá ELA, si es en la corteza la demencia y si es en el locus niger el parkinson.

Lindegard aprovecha los datos de Martyn y cols. (1989) para su estudio epidemiológico de la enfermedad de Alzheimer en relación con el aluminio de las aguas y toma los distritos en el Reino Unido en donde las aguas eran más ricas y más pobres en aluminio y compara las tasas estandarizadas de mortalidad por enfermedades de la motoneurona, según podemos ver:

Distritos cuyas aguas tienen altas concentraciones de aluminio	Tasas estandarizadas de mortalidad	
	Varones	Mujeres
Northumberland	110-124	110-124
Durham, Tyne y Weat	90-109	90-109
Devon	110-124	110-124
Cornwall	110-124	más de 124
Distritos cuyas aguas tienen bajas concentraciones de aluminio		
Norfolk	90-109	menos de 75
Suffolk	90-109	90-109
Cambridgeshire	más de 124	90-109
Nottinghamshire	110-124	90-109
Derbyshire	90-109	90-109
Hampshire	110-124	90-109

Es decir aumenta la mortalidad a medida que las aguas tienen más cantidad de aluminio, especilamente en las mujeres.

Enfermedad de Alzheimer

Es una demencia senil y presenil caracterizada por el deterioro insidioso de la memoria y de la inteligencia. Conduce inexorablemente a la muerte al cabo de dos a veinte años (ocho años de media). Puede aparecer antes de los 40 años aunque la incidencia aumenta con la edad. Las lesiones típicas, que no patognómicas de la EA son:

1.- Los ovillos (Tangles) neurofibrilares. Se trata de fibrillas situadas en el perinúcleo de las neuronas de los núcleos ceruleo, del rafe, del sistema colinérgico basal, del hipocampo y de la amígdala y de 1 neocortex tingible como la amiloide, con el rojo Congo, con la tioflavina T y con la plata. Estan constituidos por filamentos de 10 nm apareados en hélice constituidos por proteínas y por el péptido ubicuitina de 5.000 D formado por 76 aminoácidos que forma parte del sistema proteolítico del ATP.

2.- Las placas amiloides contienen filamentos de dos tipos, unos de 5,5 a 6 nm y otros de 10-12 nm formados por fibrillas más amiloide. La proteína beta del amiloide está codificada por un gen situado en el brazo largo del cromosoma, 21 cerca del determinante de la ELA, del síndrome de Down (gen SOD 1) y el de la enfermedad de Alzheimer. Además hay cuerpos de Lewy y de Hirano, alteraciones del núcleo neuronal, degeneración granulovacuolar, reducción de las dentritas, y deplección neuronal que llevan a la atrofia cerebral demostrable por la tomografía computarizada y especialmente por el empleo de la isopropilfenetamina (Shgarp y cols. 1986, Perani y cols. 1988).

Es la causa más común de demencia, es la cuarta causa de muerte en USA y se estima que en el Reino Unido hay unos 500.000 afectados.

Hay muchos argumentos respecto al papel del aluminio en la génesis de la EA. Aunque la enfermedad tiene características diferentes de la encefalopatía desarrollada en los hemodializados comparte con ellas rasgos comunes; las diferencias podrían ser debidas a la mayor cantidad de aluminio que llega al cerebro en la encefalopatía post diálisis.

Se ha encontrado aluminio en las neuronas alteradas. Perl y cols. (1980), Edwardson y cols. (1986), Candy y cols. (1986) encuentran constantemente aluminosilicatos en los ovillos de neurofibrillas y en el interior de las placas seniles; Ganrot (1986) encontró en tres enfermos de 1 a 10 mg de aluminio por kg de cerebro mientras que en uno no afectado a las concentraciones estuvieron entre 0,5 a 2,5 mg/kg. Este aluminio está más concentrado en el núcleo que en el citoplasma de las neuronas.

Se encuentra aluminio en el núcleo del 90% de las neuronas que presentan degeneración fibrilar mientras que sólo los tiene el 4% de los núcleos de las neuronas que no tienen esa lesión. Igualmente se encuentra en los pacientes con EA aluminio en la ferritina cerebral.

**CONCENTRACIONES DE ALUMINIO, SILICE, CALCIO Y ZINC
EN TRES REGIONES CEREBRALES EN ONCE CASOS DE ALZHEIMER
Y EN CINCO CONTROLES (RHIJN Y COLS. 1989)
EN MICROGRAMOS POR GRAMO**

Elemento	Corteza temporal		Corteza frontal		Núcleo caudado	
	Casos	Controles	Casos	Controles	Casos	Controles
Aluminio	25,8(5,2) ⁻	13,8(2,6)	18,9(5,3) ⁻	8,2(1,3)	23,3(6,3) ⁻	10,9(2,8)
Sílice	307,9(26,2) ⁻	223,9(27,6)	276,5(53,0) ⁻	199,0(8,7)	283,6(51,0) ⁻	202,4(23,8)
Calcio	542(156) ⁺	345,5(18,3)	551,7(138,5) ⁻	356,0(34,2)	551(125,9) ⁻	326,2(29,6)
Zinc	43,6(2,7) ⁻	51,0(3,6)	44,7(4,1) ⁼	51,6(5,3)	45,4(6,1) ⁺	56,0(8,0)

La significación por el test de Mann-Whitney U es para el valor de p entre Alzheimer y controles es - menor de 0,002, + menor de 0,02, y = menor de 0,05.

Hay muchos estudios epidemiológicos que relacionan el Alzheimer con el contenido de aluminio en el agua. Por ejemplo Flaten y Vogt estudiaron este tema en Noruega encontrando relación entre la concentración de aluminio del agua y las defunciones por demencias y los mismo encontró en Australia Jorm, pero la demencia supone un diagnóstico que se incluye poco en los certificados de defunción y el sesgo en este caso es muy grande.

Un muy controvertido estudio ha sido efectuado en 1989 por Martyn y cols. en el Reino Unido comparando el Alzheimer a través de los datos obtenidos en los servicios de tomografía computerizada (TC) de 18 distritos ingleses para pacientes de 40 a 69 años por estimar que por encima de esa edad son desatendidos en muchas ocasiones. Clasifican a los dementes en estas cuatro categorías:

Probable Alzheimer.- Cuando el paciente tiene una TC normal o con atrofia cerebral como signo único, no hay historia de enfermedad cerebrovascular, hipertensión, abuso de alcohol ni epilepsia y hay al menos dos de estos signos: deterioro de la memoria, confusión persistente, déficit intelectual y disfasia sin hemiparesias.

Posible Alzheimer.- Cuando el Tc es normal o mostrando sólo atrofia cerebral sóloamente se dispone de una historia de deterioro intelectual sin más detalles.

Demencia cerebrovascular.- Cuando la historia refleja signos de una enfermedad cerebrovascular, presenta accesos isquémicos transitorios o epilepsia reciente y la TC revela infarto cerebral infarto lacunar o síndrome de Binswanger.

Demencias por otras causas.- Si lo sugiere la historia o si la TC evidencia una causa específica entre las más frecuentes, la enfermedad de Huntington, los traumatismos craneanos y el alcoholismo crónico.

En un total de 1.185 dementes atendidos entre 1983-85, encontraron esta distribución en los grupos diagnósticos.

Grupo diagnóstico	Porcentaje del total	Número total de dementes	
		Varones	Mujeres
Probable Alzheimer	37	242	203
Posible Alzheimer	18	112	109
Demencia cerebrovascular	23	162	111
Demencia por otras causas	21	154	92

Valoran el efecto que pudiera suponer la distancia de la residencia al servicio de TC obteniendo las tasas de mortalidad por 100.000 habitantes: incluyendo la epilepsia a partir de 2.936 epilépticos estudiados en el servicio y obtienen esta tabla en la que se observa que a medida que la distancia es mayor disminuye el número de dementes y de epilépticos atendidos.

Distancia en millas desde su vivienda al servicio TC	Tasas por 100.000 habitantes			
	Probable Alzheimer	Posible Alzheimer	Otras demencias	Epilepsia
El TC en la propia localidad	7,5	4,0	9,4	46,4
6 a 10	3,7	1,8	4,6	29,5
11 a 15	4,7	2,1	4,7	26,7
16 a 25	3,7	1,7	3,4	24,7
26 o más	4,0	1,9	5,2	25,6

Para eliminar el sesgo que pudiera suponer el número total de scanner efectuados al año por cada 1.000 personas evalúan este punto y encuentran que hay variaciones de hasta tres veces más scanner efectuados en unos distritos que en otros, superior a las tasas de demencia o de epilepsia. Por ello han estandarizado las tasas teniendo en cuenta las distancias al TC y la frecuencia con la que en cada distrito se hacen scanner.

La inclusión en algún grupo diagnóstico se hizo antes de saber la concentración de aluminio en las aguas de su residencia, aunque al parecer sabían si en el distrito había mucho o poco aluminio en las aguas.

Los datos sobre la concentración de aluminio en el agua se hizo para todos aquellos abastecimientos que proporcionaban agua al menos al 5% de la población y utilizando los datos registrados en los diez años anteriores que consideran válidos aunque haciendo la observación que en ese lapso se utilizaban técnicas diferentes.

Los resultados se resumen en esta tabla:

Concentración de aluminio en agua en mg/l	Índice de las tasas estandarizadas por distancia al TC y por frecuencia de scanner efectuados en el distrito			
	Probable Alzheimer	Posible Alzheimer	Otras demencias	Epilepsia
0,0 a 0,01	(tasa 5,4) 1	(tasa 3,0) 1	(tasa 6,3) 1	(tasa 37,6) 1
0,02 a 0,04	1,5 (1,0-2,2)	1,1 (0,7-1,8)	1,2 (0,9-1,7)	0,9 (0,8-1,1)
0,05 a 0,07	1,4 (1,0-1,9)	1,1 (0,7-1,7)	1,1 (0,8-1,4)	0,9 (0,8-1,0)
0,08 a 0,11	1,5 (0,9-2,0)	0,8 (0,5-1,4)	1,0 (0,7-1,4)	0,9 (0,8-1,1)
0,12 y más	1,5 (1,1-2,2)	1,2 (0,7-1,9)	1,2 (0,8-1,6)	0,9 (0,8-1,1)

Hay pues aumento, significativo, de la prevalencia del Alzheimer cuando el agua tiene más de 0,01 mg/l de aluminio. El efecto continúa si se estudian separadamente por sexos, aunque en las mujeres el significado estadístico no llega al 5%, no siendo significativo para el posible Alzheimer, para otras formas de demencia ni para la epilepsia.

Haciendo el estudio sólo en el grupo de 40 a 64 años, 832 dementes y 2.461 epilépticos para tener mayor seguridad de que fueran atendidos por los servicios de TC una mayor proporción de dementes se obtienen resultados más relevantes.

Concentración de aluminio en el agua en mg/l	Indice (RR) de las tasas estandarizadas por distancia al servicio de TC y por frecuencia de los scanner efectuados en el distrito en las personas de 40 a 64 años			
	Probable Alzheimer	Posible Alzheimer	Otras demencias	Epilepsia
0,0 a 0,01	1	1	1	1
0,02 a 0,04	1,4 (1,0-2,2)	0,9 (0,5-1,5)	1,2 (0,8-1,7)	1,0 (0,8-1,1)
0,05 a 0,07	1,4 (1,0-2,2)	1,1 (0,7-1,8)	1,1 (0,8-1,6)	0,9 (0,8-1,1)
0,08 a 0,11	1,6 (1,0-2,5)	0,6 (0,3-1,2)	1,2 (0,8-1,8)	1,0 (0,9-1,2)
0,12 y más	1,7 (1,1-2,7)	0,9 (0,5-1,6)	1,2 (0,8-1,8)	1,0 (0,8-1,1)

Hallando las tasas de los tres grupos de demencia y relacionados con los casos totales de demencia y de epilepsia encontraron igualmente relación.

Concentración de aluminio en el agua en mg/l	Indices entre las tasas estandarizadas por situación de la TC, frecuencia de las actuaciones realizadas en tres grupos de demencia respecto al total de casos de demencia y de epilepsia encontrados en pacientes de 40 a 69 años		
	Probable Alzheimer	Posible Alzheimer	Otras demencias
0,00-0,01	1	1	1
0,02-0,04	1,5 (1,1-2,1)	1,0 (0,6-1,5)	1,1 (0,9-1,6)
0,05-0,07	1,5 (1,1-2,1)	1,0 (0,7-1,6)	1,1 (0,8-1,5)
0,08-0,11	1,4 (0,9-2,1)	0,8 (0,6-1,7)	1,0 (0,7-1,4)
0,12 y más	1,6 (1,1-2,4)	1,0 (0,6-1,6)	1,1 (0,8-1,5)

Puede verse en la tabla que aumenta aún más la asociación.

Se ha criticado ampliamente este estudio epidemiológico. Se ha atacado el método de recoger los casos de Alzheimer. La clínica sola no tiene una validez del 80% como quieren Martyn y cols. para asegurar el diagnóstico. Molsa y cols. (1985) en una serie de autopsias de dementes encontraron que sólo el 60% de ellos estaban bien diagnosticados. Sulkava y cols. (1983) en necropsias de pacientes diagnosticados en vida como de Alzheimer sólo pudo confirmar el diagnóstico en el 82% y Homer y cols. sólo en el 59% de ellos. Lindesay (1989) dice que si la inspección macroscópica del cerebro no es capaz de detectar la presencia de la enfermedad de Alzheimer, menos lo podrá hacer la radiografía o la tomografía computarizada. La clasificación de los casos como posible Alzheimer pudiera ser debido a que en algunas áreas además del inglés se habla el gallico y por ello

no habría datos en las historias. Inversamente si se tiene una comunicación fácil se pueden excluir demencias consideradas como tales cuando aquella es difícil. Taylor y cols. citaron un paciente diagnosticado como demente cuando se le historió en inglés y que resultó normal al hacerlo en gallico.

La distinción entre probable y posible estribaba en ausencia de datos clínicos, la cual depende de la calidad de los servicios correspondientes. Si se consideran como un grupo los casos probables y posibles de Alzheimer desaparece la relación con el aluminio del agua. Los casos iniciales no acuden al diagnóstico y no se tuvieron en cuenta en la investigación de Martyn y cols. Los enfermos dementes tienen dificultad para acudir a los servicios clínicos. Morgan y cols. (1987) observaron en una encuesta efectuada al azar en Nottingham que la tercera parte de los pacientes de 65 a 74 años que viven en sus hogares y que sufren de alteración cognitiva de grado medio habían sido atendidos recientemente por su médico de cabecera y que el 50% de los que presentaban depresión o trastornos de la conducta, incluso algunos graves, no eran atendidos médicamente. También pueden influir las normas, escritas o no, que permitan el acceso a la TC de los pacientes vistos por neurólogos, psiquiatras, generalistas, etc.

Se ha objetado al estudio epidemiológico de Martyn y cols. la ausencia de relación dosis-efecto entre la concentración de aluminio en el agua que va desde 0,02 a más de 0,11, y la incidencia del Alzheimer. Podría pensarse, como sugirió Martyn, que el aluminio del agua está disuelto o fácilmente solubilizable, con lo cual sería más biodisponible. Birchall y cols. (1989) explican esta falta de relación concentración de aluminio y Alzheimer, a los diferentes contenidos del agua en ácido silícico, que por la formación de hidroxialuminosilicatos disminuiría la biodisponibilidad del aluminio. También hay que tener en cuenta que el aluminio del agua es una mínima parte del que puede ingresar en el organismo de otros orígenes.

Otro hecho contradictorio es la falta de asociación entre padecer úlcus, y la enfermedad de Alzheimer, aún cuando para el tratamiento de aquel proceso era básico el hidróxido de aluminio hasta la introducción de la cimetidina.

Como lo importante en estos procesos cerebrales es el aluminio cerebral, el cual debería estar relacionado con el aluminio plasmático, sería interesante hacer estudios epidemiológicos en este sentido, más que en los que se refieren al aporte de aluminio al organismo pues los factores de absorción y de excreción son básicos en el tema.

Es probable que el Alzheimer sea un síndrome pluricausal. Además el papel del aluminio debería estar acompañado de otros factores que determinarían que el aluminio actúe de forma tóxica. Hay un factor genético muy importante. Sjogren y cols. en 1952, Heston y cols. en 1981, Martín y cols. en 1988, ven que en el Alzheimer de aparición precoz hay a menudo carga familiar. Se sabe que hay relación entre la EA y el Down y la leucemia familiar (Heyman y cols. 1983). Este mismo autor estima que como mínimo el 60% de los casos de Alzheimer tienen un origen genético. En los casos de Down mayores de 40 años se ven a menudo ovillos neurofibrilares y placas amiloides en la corteza cerebral asociados a demencia lo que hizo pensar que el defecto genético estuviera localizado en el cromosoma 21. Goate y cols. (1989) sitúan el gen responsable de la síntesis de la proteína precursora de la amiloide centroméricamente respecto al locura D21S1/S11 en el brazo largo del cromosoma 21.

Es posible que intervengan procesos de transporte del aluminio a los lugares de la neurona en donde actúa, así como mecanismos bioquímicos que amplifiquen el efecto de las relativamente pequeñas concentraciones de aluminio que llega al cerebro especialmente en el Alzheimer.

Es posible que el aluminio desplace a otros iones metálicos de los complejos metalo-

enzimas. En el Alzheimer están aumentado los depósitos ferrosos de las placas seniles, lo que tal vez sea debido a una aumentada permeabilidad de la barrera hematoencefálica para los metales, que pudiera ser de índole genética; para algunos el fallo se debería al sistema mucociliar nasal que permitiría el paso de aluminosilicatos al epitelio olfatorio del que por difusión pasarían al encéfalo.

El aluminio experimentalmente lesiona los microtúbulos de las células perturbando de este modo su función. Esta podría ser la causa de la inhibición de la replicación de los linfocitos B y T observada en la inyección intraperitoneal al ratón. El aluminio, igual que hace la colchicina, produce paquetes de filamentos protéicos de 10 nm. Este efecto visto en diversos animales en los cultivos celulares ocurre difícilmente en el hombre y en la rata. La formación de fibrillas se acompaña de disminución de los microtúbulos. Es probable que el aluminio catalice la polimerización de la tubulina con una fuerza 10^7 mayor que con la que actúa el mediador fisiológico que es el ión magnesio al unirse a la GTP-tubulina. Además los microtúbulos que contienen aluminio resisten más a la despolimerización que induce normalmente el ión calcio con lo que aumenta la tendencia a la polimerización. Para Bizzi y cols. (1986) el aluminio modificaría la fosforilización de los neurofilamentos. El aluminio podría bloquear el paso de las neurofibrillas neoformadas a la periferia de la célula con lo cual quedarían en el pericario en donde causan los clásicos ovillos.

Es posible que el zinc juegue papel en los procesos encefálicos causados por el aluminio. Wenk y cols. (1983) encontraron que las ratas con dieta pobre en zinc, acumulaban más aluminio en su cerebro. Van Rhijn y cols. (1989) investigaron con espectrometría de masas y con activación neutrónica, treinta elementos en once cerebros de Alzheimer y en seis controles con una media de 80 y 82 años respectivamente y sigmas de 5 y de 7 tomados del banco de cerebros de Nottingham, y encontraron en los casos de Alzheimer más aluminio, silicón y calcio mientras que tenían menos zinc y eso tanto en corteza como en el núcleo caudado lo que indica que es poco verosímil que el aluminio esté sólo en las placas seniles. Bellerose encontró en 14 pacientes una concentración de zinc plasmático de $0,879 = 0,195$, mientras que en 14 controles parecidos por edad y sexo la concentración era de $1,246 = 0,385$.

El zinc pudiera jugar un papel modulador de la actividad neurotransmisora tanto de tipo estimulante como la inhibidora. El zinc pudiera ligarse a una proteína semejante a la metalotioneína cerebral que disminuye la cantidad de zinc disponible (Ebady y cols. 1986) para competir con el calcio. Una alteración de la relación Zn/Ca pudiera intervenir en la alteración neuronal.

En la membrana neuronal hay un receptor para el N-glutamato relacionado con el N-metil-D-aspartato. La glicocola potencia alostéricamente al N-metil-D-aspartato por un mecanismo insensible a la estricnina, ocasionando una mayor frecuencia de la apertura del canal del calcio. El ión Mg^{2+} y el Zn^{2+} bloquean la acción de la glicocola, (Peter y cols. 1986).

El aluminio bloquearía la actividad del ADN neuronal y facilitaría la formación de ovillos y de las placas. El aluminio inhibe la síntesis de la tetrahidrobiopterina como demostraron Cowburb y col. en 1987 en preparados de corteza temporal humana, igual que ocurre en el Alzheimer (Barford y cols. 1984). La administración de modo crónico de acetato de aluminio a la rata, disminuye la síntesis de tetrahidrobiopterina in vitro, depresión reversible por la adición de 50 micromoles de transferrina por litro, sin que la transferrina modificara los resultados de los controles.

**Cerebros de
rata (cinco en
cada grupo)**

**pmol de tetrahydrobiopterina
sintetizadas por hora
por mg de proteína**

	Media	sigma	Valor en p
Controles	11,67	1,81	
Con carga de aluminio	5,35	0,97	(Menor de 0,001 respecto al controles).
Con carga de aluminio y adición de transferrina al medio.	9,60	1,42	(Menor de 0,001 respecto a carga de aluminio sólo).

Cowburn y cols. (1989) estudian en cuatro casos de Alzheimer la capacidad de síntesis de la tetrahydrobiopterina respecto a seis controles sin y después de adicionar transferrina al medio. He aquí sus resultados:

**Area
cerebral**

**pmol de tetrahydrobiopterina sintetizada
por hora por mg de proteína**

	Alzheimer	Alzheimer más transferrina	Controles	Controles más transferrina
Locus coeruleus	8,53 (1,68)	11,74 (1,45)	15,10 (3,10)	12,80 (3,35)
Cortex temporal	0,96 (1,24)	1,46 (1,80)	5,54 (1,00)	4,81 (1,11)

Los valores de p entre los resultados del locus coeruleus de los Alzheimer respecto los de los controles es menor de 0,01 y respecto al Alzheimer con transferrina es menor de 0,02. En cuanto a los resultados en la corteza temporal de los enfermos de Alzheimer el valor de p es menor de 0,001 respecto a los controles. La transferrina aumentó la síntesis de tetrahydrobiopterina en los cuatro casos de Alzheimer sin modificar significativamente la de los controles.

Por último se ha atribuido (Znsser y cols. 1957, 1962) al aluminio cierto papel en el envejecimiento, ya que es capaz de unir y por ello polimerizar cadenas orgánicas especialmente las del colágeno que es un fenómeno observado en la vejez.

Podemos ver, y el aluminio no es sino un ejemplo, los resultados que una inadecuada utilización de la Naturaleza puede suponer para la Salud. El aporte de plomo, o el del mercurio son, entre los metales mucho más importantes que éste que hoy he traído a la consideración de Vds. Actualmente no es el objetivo evitar la enfermedad sino evitar mermas a nuestra salud y en el caso de la impregnación con metales se puede producir una disminución neuronal que puede ir produciendo una pérdida de neuronas capaces de conducir a una disminución progresiva de la inteligencia humana, tanto más grave cuanto más universal y difícil, por ello, de estudiar epidemiológicamente. Para algunos la ruina del Imperio Romano se debió al amplio uso que hacían del plomo. Esperemos al menos que la nuestra no se debilite por el inadecuado empleo del aluminio.

Reiterando mi gratitud a todos. A la Academia, a mi familia que tiene que soportar el desorden ordenado que requiere por ejemplo escribir una Memoria y a todos lo que por amistad y afecto me habéis estado escuchando esta tarde. Muchas gracias.

BIBLIOGRAFIA

- * Abdulla M., Svensson S.- *Enyme.*- 23, 164, 1978.
- * Addulla M., Svensson S., Aronson BH.- *Archiv. Environ. Health.*- 24, 464, 1979.
- * Alfrey AC., Miskell JM., Banks J.y cols.- *Am. Soc. Artif. Int. Organs.*-18, 257, 1972
- * Alfrey AC.- *Kidney Int.*- 29, 8, 1986
- * Allain P., Mauras Y., Khatchadourian FD.- *Anal. Chem.*- 56, 1196, 1984
- * Altman P., Hamon C., Blair J. y cols.- *Lancet.*- 2, 7, 1979
- * Birchall JD., Chappell JS.- *Lancet.*-1, 1008, 1988
- * Birchall JD., Chappell JS.- *Lancet.*- 1, 953, 1989
- * Bishop N., Mc Graw M., Wad N.- *Lancet.*- 1, 490, 1989
- * Bjorsth A., Bjorseth O.- *Fjetdstad Pe.- Scand. J. word Environ. Health.*- 4, 224, 1978
- * Buratti M., Canzaferri G., Caravelli G., Colombi A.- *Med. Lavoro.*- 74, 70, 1983
- * Cargill RW., Dutkowskij M., Prescott A. y cols.- *J. Pharm. Pharmacol.*- 41, 11, 1989
- * Corrigan FM., Finlayson JD., Stevenson G. y cols.- *Trace Elements Med.*- 4, 117, 1987
- * Cowburn JD., Bair JA.- *Lancet.*- 1, 99, 1989
- * Cox NH., Mosw C., Forsyth A.- *Lancet.*- 2, 3, 1988
- * De Castro J., Gallego AM., Cardona A., Recio V.- *Laboratorio.*- 82, 49, 1986
- * De la Serna FJ., Praga M., Gilsanz F. y cols.- *Lancet.*- 1, 1009, 1988
- * D'Haese PC., van de Vyver FL., de Wolff FA., de Broe ME.- *Clin. Chem.*- 31,24, 1985
- * Dinman BD.- *JOM.*- 30, 328, 1988
- * Ebadi H., Hama Y.- *Adv. EXp. Med. Biol.*- 203, 557, 1986
- * Ebrahim S.-*Lancet.*- 1, 267, 1989
- * Elliot Hl., Dryburgh F., Fell GS. y cols.- *Brit. Med. J.*- 1, 1101, 1978
- * Erkinjuntti T. Ketonen L., Sulkava R. y cols.- *Acta Neurol. Scand.*- 75, 262, 1987
- * Ernst P., Thomas D., Becklake MR.- *American Review of Resp Dis.*- 133, 307, 1986
- * Farrar G., Monton AP., Blair JA.- *Biochem. Soc. Trans.*- 15, 1164, 1987
- * Farrar G., Monton AP., Blair JA.- *Food Chem. Toxicol.*- 26, 523, 1988
- * Fell Gs., Shenkin A., Halls DJ.- *Lancet.*- 1, 380, 1986
- * Fleming LW., Stewart WK., Fell GS., Halls DJ.- *Clin. Nephrol.*- 17, 222, 1982
- * Ganrot PO.-*Envir. Health Persp.*- 65, 363, 1986
- * Garruto RM., Swyt C., Biori CE.- *Lancet.*- 2, 1353, 1985

- * Gorsky JE., Dietz AA., Spencer H. Osis D.- Clin, Chem.- 25, 1739, 1979
- * Grant D., Mc Murdo MET.- Lancet.- 1, 268, 1989
- * Griswold WR., Reznik V., Mendoza SA y cols.-Pediatrics.-71, 56, 1983
- * Hegenauer J., Saltman P., Nace G.- Biochemistry.- 18, 3865, 1979
- * Kingswood C. Banks RA., Bunker T. y cols.-Lancet.- 1, 70, 1982
- * Lawson M., Milla PJ., Harper JI.- Lancet.- 1, 614, 1989
- * Martin RL., Gertls G., Gabrielli WF.- Arch. Gen. Psychiatry.- 38, 1085, 1981
- * Martyn CN., Barker DJP., Osmod C y cols.- Lancet.- 1, 59, 1989
- * Martyn CN., Pippard EC.- II Intern. Symp. pn Geochemisthy and Health.-Lomdon, 1987
- * Mayor GH., Keiser Ja., Ku PK.- Science.- 197, 1187, 1977
- * Mayor GH., Sprague SM., Hourani MR., Sanchez TV.-Kidney Int.- 17, 40, 1980
- * Mc Clure J., Smith PS.- J. Pathol.- 142, 293, 1984
- * Mc Graw ME., Bishop N., Jameson R y cols.-Lancet.- 1, 157, 1986
- * Meredith PA., Moore MA., Goldberg A.- Enzyme.- 22, 22, 1979
- * Morgan K., Dallosso HM., Arie T y cols.- Br. J. Psychiat.- 150, 801, 1987
- * Navarro J., Contreras P., Tourraine JL. y cols.- Nephron.- 32, 301, 1982
- * Netter P., Gaucher A., Delons S y cols.- Lancet.- 1, 886, 1988
- * O'Hara JA., Murnaghan DJ.- N. Engl. J. MED.- 306, 654, 1982
- * Passlick J., Wilhelm M., busch T y cols.- Deutsche Mediz. Wochens.- 114, 9, 1989
- * Perani D., Di Piero V., Vallar G y cols.- J. Nucl. Med.- 29, 1507, 1988
- * Perl DP., Brody AR.- Science.- 208, 297, 1980
- * Praga M. Andres A., De la Serna J., Rullope LM.- Mephori Dial. Transplant.- 2, 243, 1987
- * Raine AEG., Oliver Do.- Lancet.- 1, 663, 1987.
- * Sedman A., Kelin G., Merrit R. y cols.- N. Engle. J. Me. d.- 312, 1.337, 1985.
- * Sjogren T., Sjogre H., Lungren AGH.- Acta Psychiatr. Neurol. Scand.- *supple.* 82, 1952.
- * Slanina P., Frech W., Ekstrom LG. y cols.- Clin. Chem.- 32, 539, 1896.
- * Sulkawa P., Haltia M., Paetau A. y cols.- J. Neurol, Neurosug., Psychiatry._ 46, 9, 1983.
- * Tielemans C., Collart F., Wens R. y cols._ Clin. Nephrol.- 24, 237, 1985.
- * Trapp GA.- Life Sci.- 33, 311, 1983.
- * Veien NK., Hattel T., Justesen O. y cols.- Contact Dermatitis.- 15, 295, 1986.
- * Ward NI., Mason JA.- J. Radioanal. Nucl. Chem. Art.- 113, 515, 1987.
- * Weaver T. - Lancet.- 1, 1024, 1989.
- * Weaver T., Laker MF., Nelson R.- Arch. Dis. Chiald.- 54, 236, 1984.
- * Weaver T., Laker MF., Nelson R., Lucas A.- J. Pdiatr. Gastrocentero, Nutr.- 6, 351, 1987.
- * Wenk GL., Stemmer KL.- Brain Res.- 288, 393, 1983.
- * Wills MR., Savory J.- Lancet.- 2, 29, 1983.
- * Yase Y.- Lancet.- 2, 292, 1972.
- * Yver L., Blanchier D., Buiquang D., y cols.- Nphrol. Transpl.- 2, 450, 1987.

**DISCURSO
DE
CONTESTACION**

**Por el Excelentísimo Señor Don
DOMINGO ESPINOS PEREZ
Académico de Número**

Excmo. Sr. Director
Excmos. Sres. Académicos, Señoras y Señores

Con sincero agradecimiento y plena satisfacción ocupó hoy esta Tribuna, que con anterioridad y merecimiento han ocupado otros Ilustres Académicos de esta Corporación, en cumplimiento preceptivo compromiso de contestar al Discurso de Recepción de un nuevo Académico.

Agradecimiento a la Junta de Gobierno, ya que, habiendo yo ingresado en fecha aún reciente, han depositado en mí la responsabilidad de representar a la Real Academia de Farmacia en este Acto. Satisfacción primero, por este honor y esta consideración de la que soy objeto y segundo porque desde que conocí a D. Manuel Domínguez Carmona, en abril de 1971, nuestra amistad y mi reconocimiento hacía su valía personal, profesional y científica han ido en aumento.

Pienso que mi misión en este momento, más que la de contestar a su interesante discurso, es hacer una presentación pública de los méritos del nuevo Académico ante los Ilustres Académicos de esta Corporación y ante las Señoras y Señores que nos honran esta noche y nos alegran con su presencia.

Conocí al Prof. Domínguez Carmona en la Facultad de Medicina de Santiago cuando, como Catedrático de Patología General, me incorporé a aquella Universidad. El estaba allí desde unos años antes y me llamó la atención desde el principio su cordialidad, su sonrisa permanente, su dinamismo. Iniciaré mi exposición para decir quién es y que es el Prof. Manuel Domínguez Carmona.

Manuel Domínguez Carmona, nació en Cartagena, unos poco años antes que nuestro Rey Alfonso XIII, pisase por última vez allí, en Cartagena, la tierra española en su camino hacia el exilio voluntario. Nació en un ambiente familiar médico, circunstancia que indudablemente marcó en él un señalado impronta. Su padre, el Dr. D. Alejandro Domínguez Martín, fue médico, y, muy especialmente, médico perteneciente al glorioso cuerpo de Sanidad Nacional, cuerpo que tantas batallas Médicas y Sanitarias ha ganado y que hoy está diluido, difuminado y sepultado en las nuevas estructuras sanitarias.

Manuel Domínguez Carmona obtuvo el Título de Bachiller en el Instituto Alfonso X "El Sabio", Murcia, e inmediatamente empezó, sin dudarlo un instante, los estudios de Medicina. Realizó el Preparatorio en la Universidad de Murcia, pero el resto de la carrera en la Facultad de Medicina de la Universidad de Madrid, llamada y considerada por entonces como Universidad Central. Obtuvo el título de Licenciado en Medicina y Cirugía con la máxima calificación, en el año 1949, y unos años más tarde, también con la misma alta calificación, el título de Doctor en Medicina. Se incorporó a la vida profesional médica en pleno periodo de reconstrucción y desarrollo de España, después de la Guerra Civil. Mucho había que hacer por entonces en el campo de la Sanidad y hacia él

se orientó nuestro nuevo Académico, indudablemente atraído hasta con auténtica pasión por haber vivido muy cerca, en el ambiente familiar, los grandes problemas humanos, médicos y sociales, a los que día tras día se tenía que enfrentar su padre en el ejercicio de la profesión. Pasa por los pasos, conocidos por muchos de los aquí presentes, de Diplomado de Sanidad y de Oficial Sanitario, terminando en la prestigiosa Escuela Nacional de Sanidad después de superar las exigentes pruebas de acceso a la misma, en el año 1958. Años antes, D. Manuel Dominguez Carmona entró a formar parte del Cuerpo de Sanidad Militar, en el que ha permanecido en activo hasta alcanzar el grado de Coronel Médico.

Alcanzadas las metas de médico de Sanidad Civil y médico de Sanidad Militar, le faltaba a nuestro nuevo Académico la faceta de médico enseñante de la Sanidad, es decir la de Profesor de la materia de Sanidad. Hace años a esta disciplina se la denominaba Higiene y Sanidad, actualmente se denomina Medicina Preventiva y Social. Me satisface decir que, si bien el grado de mayor rango universitario lo alcanzó por Oposición en el año 1968 para la Cátedra de Higiene y Sanidad de la Facultad de Medicina de Santiago, su vocación docente y su personalidad de Profesor Universitario se inició durante su fase de estudiante universitario y, paso a paso, fue ocupando los diversos escalones académicos.

En el año 1954 es nombrado Profesor Ayudante de la Cátedra de Higiene y Sanidad, de la que era Catedrático el Prof. D. José Alberto Palanca y Martínez Fortun que era además General Médico de Sanidad. En el año 1962, por Oposición, obtiene la plaza de Profesor Adjunto de Higiene y Sanidad, puesto que con anterioridad, desde el año 1959, había ocupado con carácter de interinidad. En esta etapa de su actividad universitaria era Catedrático de la disciplina el Prof. D. Gonzálo Piédrola Gil. Hago justicia si digo que estos dos profesores han influido muy decisivamente en la formación, en el estilo profesional y docente del Prof. Manuel Dominguez Carmona.

Del Prof. Palanca aprendió no sólo conocimientos científicos y técnicos, sino también, no pocas enseñanzas médicas de la amplia y variada experiencia de su vida, cargada de comprometidas y diversas responsabilidades. No en vano, además de ser Catedrático de Higiene y Sanidad de la Universidad Central, ostentó el máximo rango y la máxima responsabilidad en el campo de la Sanidad Civil y Militar en la España de aquellos años. Estoy seguro que el magisterio del Prof. Gonzálo Piédrola, hombre sólido, ecuaníme, estudioso sin límites, trabajador incansable, enamorado y profundo conocedor de la Medicina Preventiva ha calado muy hondo en nuestro nuevo Académico. A las oposiciones de Médico de Sanidad Militar, de Profesor Ayudante, de Profesor Adjunto, de Catedrático de Higiene y Sanidad, hay que unir otras oposiciones también ganadas por el Doctor Dominguez Carmona.

Para ampliar su formación ha asistido a muchos Cursos de Sanidad Civil y Militar, habiendo ampliado su preparación trasladándose a Centros Europeos Altamente calificados.

- BERNAHRD NOCHT Institute de Hamburgo, en 1957.
- INSTITUTO PASTEUR, de Paris, en 1960 y posteriormente en 1967.
- INSTITUTO PASTEUR, de Casablanca, en 1960.
- INSTITUTO CANTACUZINO, de Bucarest, en 1964.
- INSTITUTO PASTEUR du Brabant, de Bruselas.
- INSTITUT D'HYGIENE ET D'EPIDEMIOLOGIE, de Bruselas.
- INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE VETERINAIRE, de Bruselas.
- INSTITUT FEDERAL D'HYGIENE PUBLIQUE, de Suiza, en Berna.
- CENTRE INTERNATIONAL DE L'ENFANCE, de Paris.

Hasta aquí Señores Académicos, Señoras, Señores, ante Vdes. ya he presentado grandes rasgos al Prof. D. Manuel Domínguez Carmona, auténtico médico sanitario, abarcando todos los campos de la sanidad civil, militar y docente de la Sanidad que enseña, trabaja e investiga. Es un sanitario de "pies a cabeza". Por esto su actividad, su quehacer, su trabajo lo ha desarrollado y lo desarrolla dentro de esta actividad. Ahora, me referiré a ésto, a su actividad profesional, pero en aras de la brevedad, referiré sólo algunos aspectos de la misma.

Quiero señalar desde el principio que por su formación, por los puestos profesionales que he ocupado, ha vivido y participado activamente en todos los problemas sanitarios que ha habido en España en los últimos años y, como también señalaré después, ha actuado en otros Países. Su vocación de Medicina y concretamente por la Sanitaria, le llevó aún siendo estudiante, en el año 1947, a participar activamente en la lucha contra el Tifus Exantemático, cuando en España, tras los horrores de la guerra se desencadenó una fuerte epidemia con un alto índice de mortalidad.

Los españoles tenemos una deuda de gratitud con los médicos sanitarios, por haber erradicado el Paludismo, erradicación que prácticamente podemos decir se produjo antes del año 1936. Esto fue posible gracias al enorme empeño y tesón que pusieron los sanitarios. Conozco con detalle muchos de los pormenores de la Gran Campaña realizada antes del 36, ya que mi padre fue uno de los sanitarios que participaron en la misma. Navalmoral de la Mata, en la provincia de Cáceres, fue uno de los Centros claves en la lucha contra el Paludismo, llegando a alcanzar gran renombre dentro y fuera de España, como lo atestigua el que numerosos científicos de diferentes Países, preferentemente europeos, pasasen por allí para adquirir conocimientos y experiencia. Nuestro nuevo Académico, metido de lleno en el campo de la Sanidad, estuvo también en el Centro Antipalúdico de Navalmoral de la Mata, lo que le sirvió para poder participar muy activamente en la segunda gran campaña antipalúdica realizada en España después de la Guerra.

Después de la Guerra Civil, el caos y el abandono sanitario permitió un fuerte recrudecimiento del Paludismo, siendo éste muy intenso en la zona murciana. Fue aquí donde el Dr. Domínguez Carmona desarrolló su labor entre los años 1946 y 1951. Cuenta él mismo que, en uno de los Dispensarios de la capital murciana, llegó a ver hasta 600 enfermos diarios. De este modo, el Dr. Manuel Domínguez Carmona unió su nombre al de otros Sanitarios españoles que hicieron posible que el Paludismo, en la actualidad, se presente en España sólo de importación.

En el año 1961 fue fundamental su intervención en la planificación y gestión contra la epidemia de Viruela, epidemia que, como muchos de Vds. recordarán, se desencadenó por la venida en avión a España, desde la India, de una niña con su abuela. Debido al tiempo que se tardó en hacerse el diagnóstico, el número de contactos que las dos pacientes —la niña sufrió una viruela grave— tuvieron fue muy grande. Madrid se dividió en varias zonas y él se responsabilizó de una situada en Vallecas. Con rapidez se vacunaron en aquel distrito más de 25.000 personas y tuvo que vigilar personalmente a más de 500 contagios sin que entre ellos, afortunadamente, se declarara ningún caso de Viruela. El trabajo, dice el propio interesado, fue muy intenso, pues las Consultas médicas para ver enfermos "sospechosos" fue numerosa. Me consta que, por su eficaz labor, fue especialmente felicitado por las Autoridades Sanitarias del momento.

Su inquietud sanitaria, le llevó, durante su estancia en Santiago, a montar numerosas campañas sanitarias. Una contra las Helmintiasis, otra para el estudio del Bocio endémico, otra contra la caries. Fue el artífice del control del brote de cólera importado desde la

Argentina coincidiendo con el brote de cólera que se inició en el alto de la Cuenca del Río Jalón. Este se produjo en Galicia en el año 1971. Fue también el artífice del control del brote de cólera que se desencadenó también allí, en el año 1975, igualmente Año Santo.

Como buen sanitario el Dr. Dominguez Carmona también se ha ocupado de la Leishmaniosis, como lo prueba la serie de interesantes publicaciones, comunicaciones y conferencias que sobre este tema ha realizado. La Leishmaniosis, enfermedad transmitida también, como el Paludismo, por los mosquitos, no está erradicada en nuestro País, por eso quiero señalar, porque lo considero de interés general, que en fecha reciente el Prof. Dominguez Carmona ha dirigido un trabajo, que ha servido de Tesina, encaminado a conocer, entre otros aspectos, el grado de infección por Leishmanias en los perros de la provincia de Madrid. Los resultados, desgraciadamente, indican el alto grado de positividad y con ello queda claro el interés sanitario de este trabajo.

La toxoplasmosis, problema sanitario y médico aún no resuelto, ha sido tema de investigación por los médicos sanitarios españoles. Aprovecho la oportunidad para citar con satisfacción los interesantes trabajos realizados por el Dr. José Aparicio Garrido, pero también para decir que el Prof. Manuel Dominguez Carmona ha estudiado también este tema, como queda claro, simplemente contemplando y leyendo su Curriculum.

Veamos ahora una faceta muy interesante del Prof. Dominguez Carmona. Como señala él en su publicación, desde los orígenes de la humanidad han existido guerras. La Guerra trata de imponer al enemigo la propia voluntad, y para ello, el hombre, ha utilizado un variadísimo arsenal de armas, una de ellas es el arma química. La "Guerra Química", señala Dominguez Carmona, es el empleo de productos químicos que pueden dispersarse sobre amplias extensiones y volúmenes en forma de polvo, de gases, de vapores o aerosoles, para producir la baja temporal o definitiva del combatiente o la población civil, por muertes o lesiones importantes como consecuencias de alteraciones fisiológicas o psicológicas, que rebajan la capacidad de defensa o de ataque. Fueron los franceses, en el año 1914, los primeros en ponerla en práctica utilizando el bromacetato de etilo, poderoso gas lacrimógeno. Curiosamente, como en otras tantas ocasiones, la acción francesa rompió el convenio firmado en La Haya, en el año 1899, y posteriormente ratificado en el año 1910. Por este Convenio las Naciones firmantes se comprometían a no utilizar armas químicas.

La Guerra Mundial de 1914, permitió que ambos bandos contraviniesen no una sino muchas veces; el mencionado Convenio. Desde entonces la Guerra Química es una permanente amenaza para la Humanidad y, pese a las reiteradas prohibiciones, se han venido practicando hasta hoy mismo.

La Guerra Irani-Iraki ha servido nuevamente para ampliar esta triste experiencia. Las Naciones Unidas se vieron obligadas a enviar un equipo de expertos a la zona de combate, constituido por cuatro conocedores del tema, dos militares de alta graduación, un químico y un médico, El Prof. Manuel Dominguez Carmona fue el médico que con los otros tres expertos ha realizado nada menos que nueve visitas a la zona misma de combate. Como señala en una publicación el mismo interesado, allí se ha utilizado gases lacrimógenos en Susangerd e Iperita en Pivansharr y Panjivu. Después de los primeros informes emitidos conjuntamente por los cuatro expertos, entre los que se encontraba nuestro nuevo Académico, se reunió con urgencia el Consejo de Seguridad de la ONU, en el año 1986, condenando a Irak por el empleo de las armas químicas. Me consta que el propio Secretario General de ONU, Sr. Pérez de Cuellar, felicitó y agradeció los trabajos personalmente realizados por el Prof. Manuel Dominguez Carmona.

Aprovecho este momento para resaltar uno de los rasgos de su personalidad. Su discreción y su falta de deseo de notoriedad han hecho que no le hayamos visto repetidas veces

en la televisión o en otros medios de comunicación o en revistas sensacionalistas. No sé otros en su lugar lo que hubieran hecho.

Señores Académicos, Señoras, Señores, junto a estos comentarios puntuales que acabo de hacer sobre el nuevo Académico, quiero añadir, para redondear su personalidad científica, que es autor de más de cien publicaciones científicas, autor y coautor de seis libros sobre Sanidad. Ha sido Presidente y/o Moderador de muchas Mesas Redondas, más de catorce.

Como médico de Sanidad Militar son muchos los cursos, y cursillos que ha dirigido y en los que ha participado, orientados siempre a la formación sanitaria en el ámbito de la Sanidad Militar. Además, con independencia de estas actividades fuera del ámbito propiamente universitario o militar, son más de 50 cursos los que ha organizado y, refiriéndome sólo a los siete últimos años, diré que el número de Conferencias por él pronunciadas sobrepasan las 125.

Su labor docente en el campo de la Universidad ha sido amplísimo. Como Catedrático de Higiene y después de Medicina Preventiva y Social en las Facultades de Santiago de Compostela y en la Complutense de Madrid. Me consta que en Santiago constituyó un excelente equipo de trabajo con los Profesores J. Fontan, L. Rodríguez Miguez, J. Gestal Otero, éste último actual Catedrático de Medicina Preventiva y Social en la Facultad de Santiago. Me importa señalar que tanto en Santiago como en Madrid, su enseñanza universitaria la ha realizado en la propia Facultad de Medicina, pero también en la Facultad de Farmacia. Me consta que el Prof. Dominguez Carmona es bien conocido y muy bien considerado en los ámbitos docentes y discentes de la Facultad de Farmacia. No son pocas las Tesis y Tesinas que ha realizado en esta Facultad.

No es extraño que ante este historial, que de un modo panorámico acabo de presentarles, haya recibido nuestro nuevo Académico varios Premios y distinciones y nombramientos. Me limitaré a señalar que está en posesión de la Cruz de la Real y Militar Orden de San Hermenegildo, de la Encomienda con Placa de la Orden Civil de Sanidad de la Cruz de la Orden del Mérito Militar. Durante los años 1987 y 88 ha sido distinguido por el Excmo. y Magnífico Rector por su actividad profesional, docente en el Tercer Ciclo y muy especialmente por el gran número de Tesis y Tesinas dirigidas, muchas de ellas como ya he señalado, realizadas en la Facultad de Farmacia. Es Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Galicia, Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina, Académico Honorario de las Academias de Medicina de Lugo, de Pontevedra y de Orense. todo lo que hasta aquí he comentado, que se refiere fundamentalmente a su personalidad científica, justifica el que hoy, el Prof. Manuel Dominguez Carmona haya leído su Discurso de ingreso, como Académico de Número en la Real Academia de Farmacia.

El discurso que acabamos de oír es una clara muestra de la alta formación de nuestro nuevo Académico, de su documentación y de lo exhaustivo que es en el estudio. Después de oír su Discurso huelga que yo me extienda en comentarios sobre el mismo y sobre la patología del aluminio en el hombre.

Hace un estudio higiénico-sanitario completísimo del aluminio. Describe al aluminio como factor etiológico de posible enfermedad y así comenta las fuentes de contaminación, las puertas de entrada... Es, como hemos visto, la vía oral la más importante, pero en circunstancias ambientales y/o laborales especiales la vía respiratoria adquiere gran interés. Entre las fuentes de contaminación subrayo la medicamentosa, en forma de preparados alcalinos. Esta contaminación ha tenido una especial consideración en la patología de los enfermos con Insuficiencia Renal Crónica. Igualmente se ha estudiado el aluminio en los líquidos de diálisis como posible factor etiológico de la encefalopatía por diálisis.

Es el riñón el sistema excretor principal el cual, en condiciones normales, elimina hasta 0,5 mg diarios, cifra muy superior a la que en condiciones habituales ingresa en el organismo.

De su trabajo son muy interesantes las consideraciones que hace sobre los mecanismos de acción biológica del aluminio, como su gran apetencia por la calmodulina y su poder de inhibición sobre algunos neurotransmisores.

Es completo el estudio que hace del aluminio y de los diferentes sistemas como el óseo, hematopoyético, resaltando aquí su posible participación en la patogenia de la anemia de los enfermos renales crónicos. Referencia especial en su documentado discurso hace de la demencia dialítica y de sus lesiones histológicas, que remedan en ciertos aspectos a las encontradas en la enfermedad de Alzheimer. Por esto el aluminio ha sido considerado como posible factor etiológico de esta enfermedad, a la que le dedica una parte muy importante de su discurso y nos demuestra su excelente información y su conocimiento de los estudios epidemiológicos.

Me parece interesante la relación que hace entre el zinc y el aluminio en la patología humana. Diré que, en suma, se trata de un discurso de calidad.

Sres. Académicos, Señoras, Señores, creo que hasta aquí he hecho en primer lugar una presentación del nuevo Académico, quedando claro que es sanitario completo en todos los campos. En segundo lugar he expuesto algunos hechos puntuales de su amplia vida profesional. En tercer lugar he procurado pasar ante Vds. una panorámica o más bien unas pinceladas de su fructífera labor científica. Podría ya, en este momento, poner punto final a mi exposición, pues creo que mi compromiso representando a la Real Academia de Farmacia, está concluido, no obstante quiero, muy brevemente, hablar de los aspectos humanos de Manuel Dominguez Carmona. Como diría Lain del "hombre", de Manuel Dominguez Carmona como "hombre", y quiero asegurarles de antemano que mi amistad y admiración por él no harán deslizarme por la pendiente irreal de la grandilocuencia y de la adulación.

Manuel Dominguez Carmona, es bondadoso, sonriente, amable, amigable, amigo real y auténtico, colaborador, servidor, su vida es un permanente servicio a los demás. Resulta siempre agradable estar con él. Es infatigable en el trabajo, posee un envidiable dinamismo, se enamora e ilusiona por los problemas de su amplísimo campo profesional y se entrega a todos los proyectos con generosidad, sin límites. No es extraño que también se haya entregado al proyecto familiar con su generosidad característica, como lo atestigua los siete hijos que ha tenido con su encantadora esposa Mercedes.

Manuel Dominguez Carmona es resignado, no desfallece ante las adversidades. Su imagen no ha cambiado desde que le conocí en Santiago. Su gran vitalidad le impide llevar jersey y nunca lleva abrigo, pero siempre lleva un paquete "de papeles" debajo del brazo. Todos están escritos por él o llevan anotaciones suyas, algunos son papeles ordinarios, simples hojas improvisadas y no originalmente destinadas para escribir. Allí, en ese paquete de aparente desorden está el orden, el guión, el esquema de una conferencia, de una clase, de un artículo, que después expondrá con claridad, con precisión y con gran documentación. Siempre que le he pedido información sobre algún tema me lo ha proporcionado con asombrosa rapidez.

Los que le conocen, los que le conocemos, sabemos que es desinteresado, alejado de todo tipo de propaganda personal o de adulación, es enemigo de componendas, de maniobras y de compromisos. ¡Que suerte tiene el Prof. Dominguez Carmona de ser así! y de haber podido mantenerse así, por esto, es justo que añada que, qué suerte ha tenido de haber encontrado y de haberse unido a una joven canaria de carácter gratificante, amable, dulce, comprensible y sobre todo sacrificada.

En los años que llevo como Académico de esta Real Academia de Farmacia he podido ver y reconocer por mí mismo lo que tantas veces me había dicho el que fue Académico de esta Corporación, el Excmo. Sr. D. César González. Me hablaba de la seriedad de los Académicos, de la gran actividad científica que desarrolla y de los múltiples campos de actuación sobre los que actúa y trabaja esta Real Academia. Puedo afirmar que el Prof. M. Domínguez Carmona, por su personalidad y por la especificidad de su dedicación, prestará una positiva y utilísima labor a esta Corporación, por esto quiero felicitar a los Académicos que en su día hicieron posible su selección como Académico de Número y a la Real Academia de Farmacia porque desde hoy estará enriquecida en su formación con un excelente colaborador.

A mí sólo me queda agradecer nuevamente a la Junta de Gobierno de esta Corporación el alto honor que me ha hecho al depositar en mí, esta noche, la responsabilidad de contestar al Discurso de ingreso del nuevo Académico.

Señores Académicos, Señoras y Señores, he dicho.