

Influencia del grado de saturación de los depósitos de hierro en la absorción gastrointestinal de aluminio

I. Fernández, J. L. Fernández, R. Rodríguez,* A. Sanz-Medel* y J. B. Cannata**

Unidad de Investigación
Hospital General de Asturias
Universidad de Oviedo
33080 Oviedo (España)

(Recibido el 17 de marzo de 1988)

I. FERNANDEZ, J. L. FERNANDEZ, R. RODRIGUEZ, A. SANZ-MEDEL, J. B. CANNATA. *The Influence of Iron Stores on Aluminum Gastrointestinal Absorption*. Rev. esp. Fisiol., 45 (1), 33-40, 1989.

The possible influence of iron metabolism in the regulation of aluminum gastrointestinal absorption in male Wistar rats has been studied. Three groups were considered: Fe overloaded Group 1; Fe normal Group 2; Fe depleted Group 3. All groups were exposed during 45 days to 40 mg of Al(OH)₃, investigating the concentration of Al in serum and urine throughout the experiment and also the Al in brain at the end of that period. Results demonstrated that 24 h urinary Al excretion was significantly higher in Fe depleted rats than in Fe overloaded animals ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ respectively). In addition, Al in brain showed the same pattern of deposition yielding in the Fe depleted rats nearly a three fold increase in the concentration of Al. By contrast, serum Al did not show any particular trend. These findings are in agreement with the fact that Fe metabolism may modulate Al gastrointestinal absorption suggesting that Al and Fe might share the same mechanism of gastrointestinal absorption.

Key words: Aluminum, Iron, Gastrointestinal absorption.

En los últimos 10 años el estudio del metabolismo del aluminio ha despertado gran interés (1). Si bien su absorción gastrointestinal había sido menospreciada, recientes adelantos técnicos han permitido mayor precisión en su medición (8, 12, 21, 24), demostrando que su absorción digestiva (3, 30) no es despreciable.

* Cátedra de Química Analítica. Facultad de Química. Universidad de Oviedo. Oviedo. (España.)

** A quien debe dirigirse la correspondencia.

En condiciones normales el Al absorbido es eliminado fundamentalmente por el riñón, y en menor medida por vías biliares. En pacientes con insuficiencia renal crónica este elemento es retenido y sus niveles séricos se elevan de un modo importante con el consiguiente riesgo de toxicidad (3, 5, 25). Además, resultados recientes hacen sospechar que aun en presencia de función renal normal, si la exposición al Al es constante y elevada, ésta puede exceder la capacidad del riñón para eliminarlo y, en consecuencia, podría acu-

mularse en distintos tejidos del organismo.

Una de las fuentes más importantes de Al es la oral; a este nivel su absorción podría estar regulada por numerosos factores como el pH gastrointestinal, la ingestión de fluoruros, la parathormona y la vitamina D (1, 2, 5, 11).

Dadas las propiedades comunes existentes entre el Al y el Fe, éstos podrían compartir un mismo mecanismo de absorción (7, 10, 27, 28). Esta hipótesis cuenta con el apoyo de estudios clínicos que sugieren que pacientes con depósitos saturados de Fe absorberían menos Al (10), y con datos obtenidos en situaciones de deficiencia de Fe en los que se ha probado un incremento en la absorción de otros metales (16, 26).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es valorar si la absorción de Al podría estar modulada por el mismo mecanismo que regula la absorción de Fe. Para ello se han estudiado las variaciones de Al sérico, urinario y tisular tras una sobrecarga oral de hidróxido de aluminio durante 45 días.

Material y Métodos

Se estudiaron un total de 52 ratas Wistar machos de 250-300 g repartidas en tres grupos experimentales. 1) Ratitas con depósitos replecionados de Fe; la sobrecarga se consiguió mediante la administración i. p. de 5 mg de Fe (Dextrán) cada 48 h durante 1 mes. 2) Ratitas con depósitos normales de Fe, sin preparación previa. Estos dos grupos de ratitas fueron alimentados con una dieta rata-ratón de mantenimiento A-04 (Panlab). 3) Ratitas con depósitos deplecionados de Fe, mediante la extracción de 2,5-3 ml de sangre, un día por semana durante dos semanas consecutivas, manteniéndolas a partir de la misma con una dieta pobre en Fe elaborada a partir de la de mantenimiento, reduciendo su concentración de Fe por la adición de caseína, almidón, glucosa y complejo vitamínico sin Fe (15, 17, 20, 32). Con este método se

consiguió rebajar la concentración de Fe de la dieta de 254 $\mu\text{g/g}$ a 166 $\mu\text{g/g}$. El contenido de Al de ambas dietas fue de 279,5 y 258 $\mu\text{g/g}$ respectivamente.

Una vez conseguida la sobrecarga de Fe en el grupo 1 y la depleción en el grupo 3, se administró a todos los animales durante 45 días, 40 mg/día de $\text{Al}(\text{OH})_3$ con el agua de bebida. A lo largo del experimento los animales se mantuvieron en jaulas individuales, pasándolos periódicamente a jaulas metabólicas con el fin de poder recoger muestras de orina. En los grupos 1 y 3, las pautas de repleción y depleción de Fe se continuaron a lo largo de todo el experimento.

Se estudiaron las variaciones de microhematocrito, Al sérico y urinario en los días: 0 (basal), 15, 30 y 45, así como la concentración de Al en el cerebro al finalizar el experimento, habiendo elegido dicho tejido por las características del mismo en cuanto a su baja concentración de Al y a su reducida capacidad para metabolizar y eliminar tóxicos de su parénquima. En el momento del sacrificio se determinó TIBC, sideremia y % de saturación de la transferrina. En el grupo 3 no se pudieron realizar estas determinaciones dado que las ratitas no completaron los 45 días falleciendo antes de la extracción.

Al finalizar el experimento y tras estudiar los resultados de los tres grupos, se decidió analizar durante 45 días el comportamiento de un grupo control, sin preparación previa y sin ningún tipo de exposición al $\text{Al}(\text{OH})_3$, ($n = 5$).

Con objeto de evitar interferencias provocadas por la contaminación, todas las muestras fueron recogidas en tubos de poliestireno previamente tratados con ácido nítrico (9), y almacenadas a -20°C hasta el momento de su lectura.

La determinación de Al se realizó mediante espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito modelo HGA-500, acoplado con un espectrofotómetro de absorción atómica modelo 3030 de doble haz, capacidad de respuesta

rápida y con corrector con lámpara de deuterio; muestreador automático modelo AS-40 y una impresora modelo PR 100, Perkin Elmer (7). La determinación de Al en tejidos se realizó en tejido húmedo, utilizando ataque en bombas de teflón con ácido nítrico concentrado (Merck) a 90 °C durante 3 h y posteriormente a 120 °C durante otras 3 h. Las concentraciones de Al sérico se expresan en µg/l, las urinarias en µg/24 h y las de tejidos en µg/g. Los cálculos estadísticos se realizaron mediante test de la «t» de Student y «F» de Snedecor.

Resultados

Tanto en la media global de todas las determinaciones como en el de los parciales, existieron diferencias con distintos grados de significación en el microhematocrito de las ratas con depósitos replecionados, normales y deplecionados de Fe (tabla I).

Tras la exposición oral al Al(OH)₃ durante 45 días, la concentración de Al en orina aumentó progresivamente, siendo este incremento mayor en el grupo 3 (de-

plecionado de Fe) y en el grupo 2 (normales) que en los animales con depósitos replecionados de Fe, quienes estabilizaron su excreción de Al urinario a partir de los 15 días. En el día 0 y sin una exposición previa al Al, el grupo deplecionado de Fe mostró niveles basales de excreción de Al superiores a los de los otros grupos, diferencia que se incrementó tras la sobrecarga con Al(OH)₃ (tabla II). En el grupo control, no sometido a una sobrecarga adicional de Al(OH)₃, se comprobaron niveles estables y bajos de excreción de Al, que oscilaron a lo largo de los 45 días entre 0,24 ± 0,05 y 0,41 ± 0,2 µg/24 h.

Las concentraciones de Al en el cerebro mostraron una tendencia similar a la observada en orina; a menor grado de saturación de los depósitos de Fe mayor concentración de Al y viceversa. El grupo control y el grupo 1 (sobrecargadas de Fe), mostraron una concentración similar de Al (tabla III). Por el contrario, a lo largo de los 45 días no hubo diferencias en los niveles séricos de Al (tabla IV). En el grupo control tampoco se observaron variaciones significativas en el Al sérico, siendo éste inferior al resto de los grupos expuestos (p < 0,05 y p < 0,02).

Tabla I. Valores de microhematocrito (%) en los diferentes grupos.

Media ± Desviación estándar. Entre paréntesis se representa el número de animales estudiados. Las diferencias no detalladas en la tabla no fueron estadísticamente significativas.

a = p < 0,05 b = p < 0,025 c = p < 0,01.

| Grupo | Días | | | | Media de días 0, 15, 30, 45 |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--|
| | 0 | 15 | 30 | 45 | |
| 1) Sobrecargadas con Fe | (12) 53,1 ± 4,19 | (12) 53,0 ± 2,13 | (16) 54,3 ± 2,54 | (10) 54,7 ± 1,49 | 50 53,8 ± 2,80 |
| 2) Normales de Fe | (15) 52,8 ± 1,45 | (17) 47,7 ± 8,70 | (18) 51,5 ± 2,06 | (20) 49,2 ± 4,60 | (70) 50,2 ± 5,30 |
| 3) Deplecionadas de Fe | (9) 45,8 ± 6,03 | (12) 43,5 ± 2,61 | (7) 33,0 ± 4,89 | — | (28) 41,6 ± 6,70 |
| | 1 Vs 3 = c 2 Vs 3 = c | 1 Vs 2 = b 1 Vs 3 = c | 1 Vs 2 = c 1 Vs 3 = c 2 Vs 3 = c | 1 Vs 2 = c 1 Vs 3 = c | 1 Vs 2 = c 1 Vs 3 = c 2 Vs 3 = c |

Tabla II. *Excreción de Al en orina ($\mu\text{g}/24$ horas) en los diferentes grupos.*
Media \pm Desviación estándar. Entre paréntesis se representa el número de animales estudiados. Las diferencias no detalladas en la tabla no fueron estadísticamente significativas.
b = $p < 0,25$; c = $p < 0,01$; d = $p < 0,001$.

| Grupo | Días | | | |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | 0 | 15 | 30 | 45 |
| 1) Sobrecargadas con Fe | (8) 0,67 \pm 0,28 | (12) 1,38 \pm 1,14 | (11) 1,62 \pm 1,30 | (10) 1,69 \pm 0,79 |
| 2) Normales en Fe | (18) 0,86 \pm 0,64 | (16) 1,41 \pm 1,07 | (16) 1,45 \pm 1,42 | (16) 2,41 \pm 1,82 |
| 3) Deplecionadas de Fe | (13) 1,44 \pm 0,60 | (12) 3,45 \pm 1,53 | (7) 3,30 \pm 1,97 | — |
| | 1 Vs 3 = c 2 Vs 3 = c | 1 Vs 3 = d 2 Vs 3 = d | 1 Vs 3 = b 2 Vs 3 = c | |

Tabla III. *Concentración de Al en cerebro en los diferentes grupos estudiados.*

Media \pm Desviación estándar. Entre paréntesis se representa el número de animales estudiados. Las diferencias no detalladas en la tabla no fueron estadísticamente significativas.

| Grupo | $\mu\text{g}/\text{g}$ de tejido |
|-------------------------|----------------------------------|
| Control | 0,61 \pm 0,37 (5) |
| 1) Sobrecargadas con Fe | 0,73 \pm 0,41 (5) |
| 2) Normales en Fe | 1,42 \pm 0,96 (5) |
| 3) Deplecionadas de Fe | 1,93 \pm 0,67 (3) |

1 Vs 3 p < 0,025; 2 Vs 3 p < 0,025.

En todos los parámetros hematológicos estudiados al final del experimento se observaron diferencias significativas entre las ratas replecionadas de Fe y las normales en Fe (tabla V). Por las razones antes mencionadas no se pudo disponer de sangre del grupo de ratas deplecionadas de Fe.

Discusión

El objetivo de este trabajo fue valorar la absorción gastrointestinal de Al utilizando

Tabla IV. *Concentración de Al en suero ($\mu\text{g}/\text{l}$) en los diferentes grupos.*
Media \pm Desviación estándar. Entre paréntesis se representa el número de animales estudiados. Las diferencias no detalladas en la tabla no fueron estadísticamente significativas. c = $p < 0,01$

| Grupo | Días | | | |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 0 | 15 | 30 | 45 |
| 1) Sobrecargadas con Fe | (7) 40,62 \pm 14,88 | (7) 31,28 \pm 16,09 | (11) 33,57 \pm 23,84 | (7) 32,38 \pm 20,11 |
| 2) Normales en Fe | (11) 56,04 \pm 26,41 | (9) 36,76 \pm 34,03 | (14) 39,66 \pm 29,29 | (15) 38,67 \pm 16,16 |
| 3) Deplecionadas de Fe | (11) 29,37 \pm 9,87 | (9) 42,63 \pm 19,67 | (7) 35,5 \pm 18,76 | — |
| | 2 Vs 3 = c | | | |

Tabla V. Determinación del TIBC, sideremia y % de saturación en los diferentes grupos al finalizar el experimento (día 45).

Media \pm Desviación estándar. Entre paréntesis se representa el número de animales estudiados. Las diferencias no detalladas en la tabla no fueron estadísticamente significativas.

| Grupo | TIBC | Sideremia | % saturación |
|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1) Sobrecargadas con Fe | (6) 632,8 \pm 99,06 ^a | (6) 484 \pm 102,30 ^b | (6) 76,66 \pm 6,37 ^b |
| 2) Normales en Fe | (7) 514,7 \pm 59,90 | (7) 177,1 \pm 67,24 | (7) 33,85 \pm 10,02 |

a = $p < 0,05$, b = $p < 0,001$

diferentes estados de saturación de Fe siguiendo modelos ya descritos (15, 17, 20, 32).

Desafortunadamente, debido a la falta de un isótopo radiactivo del Al con posibilidades de utilización biológica, el estudio de su absorción *in vivo* presenta importantes limitaciones que obligan a recurrir a la utilización de parámetros indirectos de creciente reconocido valor como son las variaciones de Al sérico, urinario y tisular (13). Las diferencias entre los 3 grupos se estudiaron de forma seriada con el microhematocrito dado que éste podía ser realizado con extracción de un reducido volumen de sangre y, por lo tanto, con una mínima manipulación de los animales. Con esta técnica, a pesar de su baja sensibilidad, se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

Como contraprueba, al final del experimento se realizaron determinaciones de sideremia, TIBC y % de saturación de la transferrina, que confirman la diferente situación de estos animales en lo concerniente al metabolismo del Fe. Además, en estudios previos se ha comprobado que este protocolo de saturación da lugar a concentraciones de Fe en hígado de $2.964 \pm 498 \mu\text{g/g}$ significativamente superiores a los $93,4 \pm 13,9 \mu\text{g/g}$ obtenidos en animales controles ($p < 0,01$).

De acuerdo con otros autores (18, 19),

se ha observado que en presencia de función renal normal la excreción urinaria de Al aportó datos más fiables y demostrativos que los séricos, observándose importantes diferencias en la excreción de Al en relación al estado del metabolismo del Fe. La escasa variación del Al sérico no debe llamar la atención dado que la misma es función de la absorción, distribución y excreción, siendo esta última la que más posibilidades de variación tiene en presencia de función renal normal.

Los tres grupos estudiados fueron sometidos a una misma sobrecarga oral de $\text{Al}(\text{OH})_3$, por lo que los aumentos de Al en orina y en cerebro en ratas deplecionadas, pueden ser secundarios a una mayor absorción gastrointestinal de Al, ya que ésta fue la única fuente variable de exposición al Al durante el transcurso del experimento.

Estos resultados, experiencias previas (7, 10) y trabajos con otros metales (16, 26, 29) sugieren que, cuando las necesidades de Fe son bajas (estado de sobrecarga de Fe), la cantidad de Al que podría ser absorbido a través del tubo digestivo sería menor que cuando las necesidades de Fe son elevadas (4, 6, 14, 20, 22, 30). Del mismo modo, en dichas situaciones se incrementaría la absorción de Fe.

Aunque existen todavía numerosas incógnias, el Fe podría ejercer esta influencia sobre la absorción de Al a través de co-

nocidos mediadores comunes utilizados, tanto para el transporte como para el almacenamiento de Fe (23, 27, 28). De éstos, la ferritina y la transferrina, de forma aislada o en conjunto, podrían dar una información a la mucosa gástrica que le permitiría absorber indistintamente Fe o Al, de acuerdo a las necesidades, a la disponibilidad y a las proporciones de estos elementos en el tubo digestivo.

Si bien se necesitan nuevos estudios sobre esta interacción, parece lógico sostener que Al y Fe comparten, al menos parcialmente, un mismo mecanismo de absorción gastrointestinal.

Agradecimientos

Los estudios de toxicidad del Al e interacción con el Fe han recibido a lo largo de los tres últimos años apoyo de la «Comisión Asesora de Investigación Científica y Tecnológica» (CAICYT 2837 C02-01), de la «Acción Integrada Hispano Británica» 36/86, del «Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social» (FIS 1475/87) y de la «Fundación para el Fomento de la Ciencia y Tecnología Aplicada en Asturias» (FICYT).

Al Dr. J.M. López-Novoa, del Servicio de Nefrología de la Fundación Jiménez-Díaz, por su colaboración para la puesta en marcha de este proyecto y a M.J. Virgós, M.J. Fernández Menéndez y M.L. Rodríguez por su colaboración técnica.

Resumen

Se estudia la posible implicación del metabolismo del hierro en la regulación de la absorción gastrointestinal de aluminio. Ratas Wistar machos con función renal normal con sobrecarga de Fe (Grupo 1); normales de Fe (Grupo 2); deplecionadas de Fe (Grupo 3). Todos los grupos son expuestos a 40 mg diarios de Al(OH)₃ durante 45 días, determinándose a lo largo de este tiempo la concentración de Al en suero y orina y, al finalizar, la concentración de Al en cerebro. La excreción de Al urinario en 24 h a lo largo del experimento es inversamente proporcional al grado de saturación de los depósitos de Fe, siendo estas variaciones significativas a los 15 y 30 días ($p < 0,01$ y $p < 0,05$ respectivamente). La concentración de Al en el cerebro sigue el mismo tipo de relación:

a mayor sobrecarga de Fe, menor concentración de Al en el cerebro. Por el contrario, el Al sérico no muestra ninguna tendencia especial. Estos resultados indican que el grado de saturación de los depósitos de Fe puede condicionar la absorción gastrointestinal de Al, y ambos elementos pueden compartir un mismo mecanismo de absorción.

Palabras clave: Aluminio, Hierro, Absorción gastrointestinal

Bibliografía

1. Alfrey, A. C., Hegg, A. y Craswell, P.: *Amer. J. Clin. Nutr.*, 33, 1.509-1.516, 1980.
2. Alfrey, A. C.: *Clin. Nephrol.*, 24 (Suppl. 1), 584-587, 1985.
3. Alfrey, A. C.: *Kidney Int.*, 29 (Suppl. 18), S8-S11, 1986.
4. Antoja, F. y Casamajó, M. T.: *Quim. Clin.*, 4, 165-169, 1985.
5. Berlyne, G. M., Ari, J. B. Knopf, E., Yagil, R., Weinberger, G. y Danovitch, G. M.: *Lancet*, 11, 564-568, 1972.
6. Bothwell, T. H., Charlton, R. W., Cook, J. y Finch, C. A.: *Iron metabolism in man*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1979.
7. Cannata, J. B. y Drüeke, T.: *Nefrología*, 6, 79-86, 1986.
8. Cannata, J. B., Fernández, G. L., Serrano, M., Reguera, A. M. R. y Sanz-Medel, A.: *Nefrología*, 5, 165-166, 1985.
9. Cannata, J. B., Reguera, A. M. R., Fernández, S. I., Cuesta, M. V., Noval, V. A. y Sanz-Medel, A.: *Nefrología*, 6, 35-39, 1986.
10. Cannata, J. B., Ruiz Alegría, P., Cuesta, M. V., Herrera, J. y Peral, V.: *Proc. EDTA*, 20, 719-723, 1983.
11. Cannata, J. B., Suárez, C. y Cuesta, M. V.: *Proc. EDTA*, 21, 354-359, 1984.
12. De Broe, M. E., Van de Vyver, F. L., Bekaert, A. B., D'Haese, P., Paulus, G. J., Visser, W. J., Grieken, R. V., de Wolff, F. A. y Verbueken, A.H.: *Contr. Nephrol.*, 38, 37-46, 1984.
13. Fernández, M. M. J., Fernández, S. I., Virgós, S. M. J., Fernández, M. J. L. y Cannata, J. B.: *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2, 406-407, 1987.
14. Finch, C. A.: *N. Engl. J. Med.*, 24, 1.520-1.528, 1982.
15. Halliday, J. M., Powell, L. W. y Mack, U.: *Br. J. Haematol.*, 34, 237-250, 1976.

16. Hamilton, D. C. y Valberg, L. S.: *Amer. J. Physiol.*, 5, 1.033-1.037, 1974.
17. Johnson, G., Jacobs, P. y Purves, L. R.: *J. Clin. Invest.*, 71, 1.467-1.476, 1983.
18. Ott, S. M.: *Amer. J. Kidney Dis.* 6, 297-301, 1985.
19. Recker, R. R., Blotcky, A. J., Leffler, J. A. y Rack, E. P.: *J. Lab. Clin. Med.*, 90, 810-815, 1977.
20. Savin M. A. y Cook, J. D.: *Blood*, 56, 1.029-1.035, 1980.
21. Savory, J. y Wills, M. R.: *Kidney Inter.*, 29 (suppl. 18), S24-S27, 1986.
22. Sheehan, R. J. y Frenkel, E. P.: *J. Clin. Invest.*, 51, 224-231, 1972.
23. Simon, P., Ang, K. S., Cam, G. y Bonn, F.: «Aluminium and other trace elements in renal disease». (A. Taylor, ed.) Bailliere Tindall. Londres, 1986, pp. 64-70.
24. Smeyers-Verbeke, J., Verbeelen, D. y Massart, D. L.: *Clin. Chim. Acta*, 108, 67-73, 1980.
25. Smeyers-Verbeke, J., Verbeelen, D. y Massart, D. L.: «Trace elements analytical chemistry in medicine and biology». (P. Bratter y P. Schround, eds.) Walter de Gruyter, Nueva York, 1983, 2, pp. 333-340.
26. Thomson, A. B. R. y Valberg, L. S.: *Amer. J. Physiol.*, 6, 1.327-1.329, 1972.
27. Trapp, G. A.: *Life Sci.* 33, 311-316, 1983.
28. Trapp, G. A.: *Kidney Inter.*, 29 (Suppl. 18), S12-S16, 1986.
29. Valberg, L. S., Ludwig, J. y Olatunbosun, D.: *Gastroenterology*, 56, 241-251, 1969.
30. Van der Voet, G. B. y de Wolff, F. A.: *Arch. Toxicol.*, 55, 168-172, 1984.
31. Wheby, M. M. S. y Umpierre, G.: *N. Engl. J. Med.*, 27, 1.391-1.395, 1964.
32. Worwood, M. y Jacobs, A.: *Br. J. Haematol.*, 22, 265-272, 1972.

