

# Contaminación con aluminio en sangre en personas dializadas en dos hospitales de Colombia

# Aluminum contamination in blood of dialysis patients in two hospitals in Colombia

Roberto Fernández-Maestre

Licenciado en Química, Ph.D. en Química Analítica. Programa de Química, Campus de Zaragocilla, Grupo de investigación de Química y Medio Ambiente, Universidad de Cartagena, Colombia. rfernandezm@unicartagena.edu.co

Recibido: 15 agosto 2012 Aprobado: 19 octubre 2012

## RESUMEN

**Objetivo:** Se relacionó el grado de contaminación con aluminio en suero sanguíneo de pacientes sometidos a tratamientos de diálisis con el contenido de aluminio en los líquidos de diálisis que usaron estos pacientes y las alteraciones que mostraron en su salud.

**Método:** Se analizaron por espectrometría de absorción atómica con horno de grafito (EAA) muestras de suero sanguíneo de 34 pacientes y dializados de dos instituciones hospitalarias de la ciudad de Cali-Colombia. Las muestras de suero se diluyeron 1:4 con el modificador (nitrato de magnesio y Triton X-100, al 1 %), y las de dializados se acidularon al 1,3 %.

**Resultados:** Los pacientes del Hospital Universitario del Valle (desionizaba el agua para preparar el dializado), mostraron concentraciones de aluminio sérico menores ( $60 \pm 20 \mu\text{g L}^{-1}$ ) que los del Instituto de Seguros Sociales ( $511 \pm 96 \mu\text{g L}^{-1}$ ), donde no trataban esta agua. Los pacientes del Instituto presentaron una mayor incidencia de enfermedades relacionadas con el aluminio que los del Hospital. La exactitud del método analítico estuvo entre 99-101 % y los límites de detección fueron 1,5 para suero sanguíneo y  $1,2 \mu\text{g L}^{-1}$  para dializados.

**Conclusión:** Hubo una relación directa entre el contenido de aluminio en sangre y dializados con la frecuencia de enfermedades relacionadas con este metal.

**Palabras clave:** Aluminio, Toxicidad, Análisis químico de la sangre, Diálisis Renal, Soluciones para Hemodiálisis (fuente: DeCS, BIREME)

## ABSTRACT

**Objective:** The degree of aluminum contamination in blood serum of patients undergoing dialysis was determined and this contamination was associated with the aluminum content in dialysis fluids used by these patients and the alterations showed in their health.

**Methods:** Blood serum samples from 34 patients were analyzed by graphite furnace atomic absorption spectrometry. Serum samples were diluted 1:4 with the modifier (magnesium nitrate and Triton X-100, 1 %), and dialysates were acidified to 1,3 %.

**Results:** The aluminum content in blood serum of four healthy individuals was  $11 \pm 9 \mu\text{g L}^{-1}$ ; serum samples were analyzed from 34 dialysis patients of two hospitals in the city of Cali-Colombia; patients from the Hospital Universitario del Valle (which used deionized water to prepare the dialysate), showed lower serum aluminum concentrations ( $60 \pm 20 \mu\text{g L}^{-1}$ ) than those from the Instituto de Seguros Sociales ( $511 \pm 96 \mu\text{g L}^{-1}$ ), where this water was not treated. ISS patients had a higher incidence of aluminum-related diseases than those from the Hospital. Accuracy was between 99-101 % and detection limits were 1,5 and  $1,2 \mu\text{g L}^{-1}$  for serum and dialysates, respectively.

**Conclusion:** There was a direct relationship between aluminum concentration in blood and dialysates and the incidence of aluminum-related diseases.

**Keywords:** Aluminum, Toxicity, Blood Chemical Analysis, Renal Dialysis, Hemodialysis Solutions (source: MeSH, NLM)

El aluminio es el metal más abundante de la corteza terrestre y se presenta comúnmente en forma de aluminio silicatos en todas las clases de tierras y rocas (1). Antes de los años 70's poco se sabía de la faceta tóxica de este metal; el aluminio es ingerido en una baja proporción en la dieta, 3 5 mg por día, pero esta cantidad puede variar considerablemente con la alimentación, los medicamentos y el agua consumidas (2). El aluminio se absorbe especialmente por el duodeno cercano y el estómago, ya que a medida que disminuye el pH su solubilidad aumenta (3). El aluminio absorbido es eliminado rápidamente por los riñones en cantidades de 15 a 55  $\mu\text{g}/\text{día}$  sin ningún problema (4), pero cuando la capacidad excretoria del riñón es excedida algo de aluminio se deposita en los tejidos, donde puede alcanzar niveles tóxicos. Esto se presenta en pacientes que reciben grandes cantidades parenterales de aluminio (5), en pacientes sometidos a tratamientos de diálisis con dializados que contienen altas concentraciones de aluminio (6), en pacientes afectados por úlcera péptica que han registrado tratamiento prolongado con antiácidos de sales del metal (7), en algunos habitantes que consumen aguas con elevadas cantidades de aluminio (8), en lactantes alimentados con fórmulas de alto contenido de aluminio especialmente si sufren de falla renal, en individuos ocupacionalmente expuestos (9), y en casos accidentales (10).

En los huesos se produce la mayor acumulación de aluminio (11) aunque el metal se acumula en todos los tejidos. A nivel glandular, el aluminio inhibe la síntesis de la hormona paratiroidea y disminuye la respuesta ósea a la misma (12). En la médula y bazo inhibe la hematopoyesis provocando la anemia microcítica (13). Los desórdenes más graves y letales del aluminio se deben a su acumulación en el cerebro donde provoca encefalopatías de desenlaces fatales sin no son tratadas a tiempo (14). En el cerebro de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer se acumula como aluminosilicatos amorfos en la corteza de placas seniles (15). En las neuronas de personas que sufrieron de la enfermedad de Parkinson y el síndrome de Down se han detectado altas concentraciones de aluminio (16).

El objetivo de este trabajo fue evaluar el grado de contaminación con aluminio en enfermos sometidos a tratamientos de diálisis y relacionar esta contaminación con el contenido de aluminio en los líquidos de diálisis que usan estos pacientes con el fin de adquirir información que permita la implementación

de medidas de salud pública tendientes a disminuir la exposición a este metal y las afecciones derivadas de esta exposición. Este trabajo se justifica porque en algunas instituciones de salud no se cumplen las reglamentaciones que estipulan la calidad de las aguas de diálisis.

## MÉTODOS

**Instrumental.** Para la determinación de aluminio en suero sanguíneo y dializados se utilizó un espectrómetro de absorción atómica AAS 2380, con monocromador tipo Littrow con rejilla de 1 800 líneas, acoplado al programador del horno HGA 300, tubos y plataformas de L'vov de grafito pirolítico (Perkin Elmer Corp. Norwalk CO, USA); este instrumento tenía un detector del tipo tubo fotomultiplicador y lámpara de cátodo hueco intensitron y argón como gas de arrastre. El instrumento se operó bajo las siguientes condiciones: corriente de 18 mA para la lámpara de cátodo hueco; ancho de la ranura del monocromador de 0,7 nm; se utilizó la línea espectral del aluminio que absorbe a los 309,3 nm; como gas de arrastre se utilizó argón con una presión de 2,6  $\text{Kgcm}^{-2}$ ; ganancia del instrumento 74 unidades y modo de altura del pico; volumen de inyección de 10  $\mu\text{L}$  en plataformas de L'vov y de 20  $\mu\text{L}$  en tubos no pirolíticos. Para la extracción de la sangre se utilizaron tubos hemotest (Americana de Ampolletas, Bogotá) y jeringas desechables (Becton Dickinson Co., USA). Para la medición de volúmenes se utilizaron micropipetas transferpette de 50 a 250  $\mu\text{L}$  y de 200 a 1 000  $\mu\text{L}$  (Eppendorf Corp.). Para mezclar las muestras se usó un agitador Vortex (Mistral).

**Reactivos.** Acido etilendiaminotetracético disódico (Carlo Erba, Milán, Italia), ácido nítrico grado analítico (Merck, Darmstadt, Alemania), estándar certificado de aluminio de 1  $\text{gL}^{-1}$  Titrisol (Merck), nitrato de amonio (Fisher Scientific Co, USA), nitrato de magnesio art. 641053 (Merck), Triton X-100 (Aldrich chemical Co., Milwaukee, USA). Se obtuvo agua desionizada con una resistencia de 18  $\text{M}\Omega$ , de un sistema milliQ (Millipore Corp. CT, USA).

**Lavado de material.** Una solución al 6 % (p/v) de EDTA, ácido etilendiaminotetracético, se utilizó como agente quelante para el lavado del material (puntas de micropipetas y recipientes del instrumento de absorción atómica) que entra en contacto con las muestras, estándares y modificadores de matriz. El material se dejó por lo menos 24 horas en esta solución en la cual se agitó durante media hora y luego se lavó 8 veces con agua desionizada (antes

de guardarlo herméticamente para reducir los riesgos de contaminación por el aire) y 10 veces más con el chorro del frasco lavador, inmediatamente antes de ser usado.

**Contaminación.** En este trabajo se siguieron las recomendaciones de Bettinelli et al. (17) que sugieren la preparación de las muestras en las copas del automuestreador para reducir los riesgos de contaminación por el uso de material de vidrio y traslados innecesarios de un recipiente a otro. De esta manera, además, se requirió menos cantidad de muestra para su preparación y se usaron micropipetas con punta de plástico. Por la misma razón se prepararon las muestras inmediatamente antes de inyectarse.

**Selección de la población a analizar.** Se reclutaron cuatro voluntarios sanos que no habían sido sometidos a tratamiento con hidróxido de aluminio o a tratamientos de diálisis y 34 pacientes voluntarios sometidos a tratamientos de diálisis por más de seis meses. A los voluntarios se les explicó en qué consistían los experimentos y firmaron su consentimiento para participar en el estudio.

**Toma de muestras.** Las muestras biológicas y de dializados se colectaron con todas las precauciones que deben tenerse para minimizar la contaminación en 10 muestreos (uno mensual) durante 10 meses de estudio. La sangre fue extraída con jeringas hemotest y mantenida a 4 °C en los tubos de la centrífuga para evitar los transvases innecesarios. Se usó cinta de hermeticidad y parafilm para el sellamiento de los tubos. Se tomaron muestras de 10 mL de sangre en pre-hemodiálisis. Las muestras fueron tomadas de la línea del catéter; en los voluntarios sanos la sangre se tomó por punción venosa en los brazos. Los dializados fueron colectados en frascos plásticos de muestreo. Los pacientes y voluntarios sanos aprobaron la toma de muestras para la investigación y se colectó su información demográfica.

**Preparación de muestras.** Los estándares de aluminio se prepararon por dilución de un estándar certificado de  $1,0000 \pm 0,0002 \text{ gL}^{-1}$  de aluminio. Los estándares de concentración menor de  $20 \mu\text{gL}^{-1}$  se prepararon diariamente para evitar imprecisiones debido a la posible absorción por parte de las paredes del recipiente (7,18). Los estándares se prepararon en material de vidrio solamente cuando se trataba de soluciones de concentración alta ( $>1 \text{ ppm}$ ), sin embargo se transvasaban enseguida a envases plásticos. Los estándares de menor concentración se prepararon en material plástico que había sido dejado purgándose

durante la noche en una solución igual a la que se iba a preparar. El aluminio se cuantificó mediante curvas de calibración utilizando el método de adición de estándares; los estándares se prepararon de acuerdo con los rangos de concentración esperados según lo reportado por la literatura. Así, para las muestras de sangre en sujetos normales, la concentración estuvo en el rango de 4 a  $20 \mu\text{gL}^{-1}$  y en suero de pacientes en tratamiento de diálisis, entre 20 y  $900 \mu\text{gL}^{-1}$ ; y para dializados entre 4 y  $20 \mu\text{gL}^{-1}$ .

Las muestras biológicas se prepararon directamente en las copas del automuestreador. Esto debido a su limitada disponibilidad y para evitar el riesgo de contaminación que implica el uso de material de vidrio y el transvase de un recipiente a otro. La sangre se tomó con tubos hemotest heparinizados para evitar la coagulación de la sangre. Las muestras se prepararon de la siguiente manera: para obtener el suero, la sangre se centrifugó a 2 600 rpm; se mezclaron 0,5 mL de una solución acuosa de triton x-100 (v/v) y nitrato de magnesio al 4 % (p/v) por cada 0,5 mL de suero; se mezclaron 0,5 mL de esta solución con 0,5 mL de un estándar de aluminio si se trataba del estándar para la curva de calibración o de agua desionizada si era la muestra; ésta quedó con una concentración final del 1 % de los modificadores de matriz triton x-100 y nitrato de magnesio. Esta solución se agitó vigorosamente durante 10 segundos en un mezclador de vórtice y se inyectaron 20  $\mu\text{L}$  en el tubo de grafito (10  $\mu\text{L}$  en la plataforma de L'vov). El análisis de aluminio en dializados se considera difícil debido a la enorme cantidad de sales que contienen. Hewitt y colaboradores recomiendan que la cantidad de ácido nítrico adicionado a una muestra debe ser el doble que la concentración de cloruros presente para eliminar la interferencia por estos aniones en la determinación de Al por EAA (19).

En este trabajo las muestras de dializados se acidularon al 1,3 %, que fue 1,9 veces la cantidad de cloruros presente en los dializados que se analizaron. Las muestras de dializados también se llevaron al 0,3 % de nitrato de amonio para estabilizar al analito antes de la atomización. Como esta matriz puede obtenerse en grandes cantidades, se tomaron 100 mL, y se le agregó ácido nítrico y nitrato de amonio hasta 2,6 % y 0,6 % respectivamente. Las muestras se prepararon en las copas del automuestreador mezclando 0,75 mL de esta solución con igual cantidad del estándar de aluminio si se trataba del estándar para la curva de calibración o de agua desionizada si se trataba de la muestra.

**Evaluación de la salud de la población expuesta.**

En los Hospitales participantes se realizaron mediciones de hemoglobina y hematocrito, evaluación de la salud mental, y estudio general de la salud de los voluntarios. Los datos obtenidos para las muestras analizadas se correlacionaron con el estado de salud, la exposición y la estadística de las enfermedades relacionadas con aluminio que presentaron los muestreados.

**RESULTADOS**

**Instrumental.** Se obtuvieron repetitividads menores del 2 %, reproducibilidades menores del 5 % y exactitud entre 99 y 101 % para todas las matrices a concentraciones de aluminio en el centro de la curva de calibración. Las curvas de calibración tenían coeficientes de regresión mayores de 0,99. Se encontraron rangos lineales de las curvas de calibración hasta  $200 \mu\text{g L}^{-1}$  con inyección de  $10 \mu\text{L}$  en el horno de grafito; Al comparar las señales de absorbancia para el Al en muestras contenidas en material plástico tratado con ácido nítrico comercial, ácido nítrico analítico y EDTA, los mejores resultados se obtuvieron con los dos últimos reactivos; se escogió el EDTA por ser más manejable, no corrosivo, y barato. En el presente trabajo, a medida que transcurrió el tiempo de análisis de la misma muestra se observó una tendencia de la señal de absorbancia a aumentar ligeramente. Esto pudo deberse a contaminación por el polvo del aire, o a un aumento de la sensibilidad debido al calentamiento de la lámpara o del detector. Este comportamiento se observó a menudo y las señales se corrigieron cuando se presentó este fenómeno.

Comparando las pendientes de las curvas de calibración para la determinación de Al por EAA usando el método de adición de estándares con los curvas de estándar externo realizadas el mismo día se dedujo que no era conveniente analizar las muestras de suero sanguíneo en las últimas ya que las pendientes no coincidían. También se observó un mejor desempeño de la plataforma pirolítica con respecto a los tubos corrientes al comparar las pendientes de las curvas de calibración por el método de adición de estándares. Los programas de temperaturas encontrados para el atomizador electrotrémico para la determinación de aluminio en suero sanguíneo y dializado por EAA se encuentran en la tabla 1. Los datos de la tabla son temperatura final de la etapa en °C, tiempo de la rampa para alcanzar la temperatura de la siguiente etapa (s) y

tiempo de duración de la etapa (s).

**Tabla 1. Programa de temperaturas del atomizador electrotrémico para la determinación de aluminio en suero sanguíneo y dializados por EAA.**

	Suero sanguíneo	Dializados
<b>Secado</b>	250, 1, 35	200, 1, 35
<b>Carbonización</b>	1 450, 20, 40	-
<b>Atomización</b>	2 600, 1, 6	2 600, 1, 6
<b>Limpieza</b>	2 700, 1, 3	2 700, 1, 3

Fuente: Elaboración propia

**Aluminio en suero sanguíneo.** El límite de detección fue de  $1,5 \mu\text{g L}^{-1}$  y se compara con los reportados por la literatura (17-18, 20-28). En suero, el porcentaje de recuperación promedio fue de  $101 \pm 3$ , valor que no es diferente del 100 % a un 95 % de confianza. Según los blancos, las jeringas y tubos no aportaron a la concentración de Al.

El contenido de aluminio en suero sanguíneo por EAA de personas sanas (que no consumían periódicamente antiácidos y no recibían tratamiento de diálisis) fue de  $11 \pm 9 \mu\text{g L}^{-1}$  (cuatro personas). Estos valores coinciden aproximadamente con los reportados por la literatura (17, 21-23, 29-44) aunque son mayores que cuando se trabaja en cabinas de flujo laminar (45). La gran variación en estos resultados se debe probablemente a las diferencias en la alimentación y los estilos de vida de los voluntarios.

Se analizaron muestras de suero sanguíneo de pacientes del Hospital Universitario del Valle (HUV), y el Instituto de Seguros Sociales (ISS), de la ciudad de Cali, Colombia (tabla 2). Los pacientes del HUV, que poseía un sistema de desionización del agua para preparar el dializado, mostraron un promedio de concentraciones de aluminio sérico (Al-s) menores ( $60 \pm 20 \mu\text{g L}^{-1}$ ) que los del ISS ( $511 \pm 96 \mu\text{g L}^{-1}$ ) donde esta agua no era tratada, resultados congruentes con el tratamiento del agua y los niveles de aluminio que se encontraron en los dializados. Estos valores coinciden aproximadamente con los reportados por la literatura para pacientes en diálisis renal (23, 27, 36, 38-39, 43, 45-49).



**Tabla 2. Edad y número de los pacientes masculinos (femeninos) dializados en las instituciones de salud seleccionadas**

Rango edad (años)	HUV	ISS	Total
40-50	2(1)	1(1)	3(2)
51-60	2(2)	2(1)	4(3)
61-70	2(2)	3(2)	5(4)
71-80	3(2)	3(2)	6(4)
>80	2(0)	1(0)	3(0)
<b>Total</b>	<b>11(7)</b>	<b>10(6)</b>	<b>21(13)</b>

Fuente: Elaboración propia

**Aluminio en dializados.** El límite de detección fue de  $1,2 \mu\text{g L}^{-1}$  (promedio de dos experimentos en diferentes días). El porcentaje de recuperación promedio fue de  $101 \pm 7$ , valor que no es diferente del 100 % a un 95 % de confianza. Las concentraciones de aluminio en los dializados de la Unidad Renal del Hospital Universitario del Valle (HUV) determinados por EAA fueron  $8 \pm 5 \mu\text{g L}^{-1}$ , en 10 muestreos durante 10 meses de estudio y coincidieron con los reportes de la literatura (50). En el Instituto de Seguros Sociales (ISS) estos valores fueron de  $818 \pm 63 \mu\text{g L}^{-1}$  en el mismo período; las menores concentraciones de aluminio en los dializados del HUV se debieron a la utilización de agua desionizada para diluir el concentrado con que se preparaba el dializado, mientras en el ISS se utilizaba agua de las redes del acueducto para este fin, la cual contiene cantidades muy altas de Al.

**Correlación clínica.** Aunque no hubo correlación entre los niveles séricos de aluminio (Al-s) de los pacientes con el tiempo de terapia dialítica o de tratamiento con hidróxido de este metal, se presentaron coincidencias entre el Al-s promedio y el estado de salud de los pacientes de las instituciones que se estudiaron. Los pacientes del ISS, con mayores niveles de Al-s,  $511 \pm 96 \mu\text{g L}^{-1}$ , que los del HUV,  $60 \pm 20 \mu\text{g L}^{-1}$ , en general, presentaron dolencias propias de la contaminación con Al: dolores óseos articulares, dificultad para la marcha, fracturas espontáneas (20 % de pacientes), una paciente mostró fasciculaciones durante la diálisis y otro cambios de comportamiento caracterizados por episodios de abstracción, desorientación, confusión y mutismo, síntomas de encefalopatía por aluminio. Los pacientes del HUV no mostraron los trastornos

que aquejaron a los del ISS, solo uno presentó dolores óseos, se practicaban menos transfusiones que los del ISS, 3 vs 16 y presentaban niveles promedio de hemoglobina, 10 vs 8 g/dl, y valores promedio de hematocrito, 30 % vs 24 %, ligeramente mayores a los del ISS.

Al clasificar los pacientes del ISS en dos grupos según el nivel de Al-s, los de niveles mayores resultaron ser los más transfundidos, 18 vs 14 transfusiones promedio, aunque no se presentaron diferencias significativas en los niveles promedio de hemoglobina y los valores promedio del hematocrito. Todo esto indicó una mayor incidencia de enfermedades relacionadas con el aluminio en los pacientes del ISS que en los del HUV, y dentro de los del ISS, en aquellos que presentaron los mayores niveles de Al-s. Estos eran los resultados esperados con base en el contenido de aluminio del dializado y de la sangre de los pacientes de estos centros hospitalarios, mayores en ISS que en el HUV.

## CONCLUSIONES

Existe la posibilidad de que en pacientes en diálisis renal se esté produciendo una acumulación de aluminio por el uso de dializados con alto contenido de este metal a pesar de que el contenido de Al en dializados haya sido reglamentado en muchos países. En esta investigación se determinó aluminio en suero sanguíneo en pacientes hemodializados y en dializados, por espectrometría de absorción atómica. Los niveles de Al en suero sanguíneo arrojaron valores considerados normales dentro de los voluntarios sanos y altos en pacientes en tratamiento de diálisis renal. En estos últimos, los niveles fueron aún mayores si el agua utilizada para preparar el líquido con que eran dializados no era desionizada previamente. Se presentó correlación entre los promedios de los niveles de Al-s de los pacientes y las enfermedades relacionadas con la intoxicación con este metal: los pacientes más afectados, los del ISS, fueron los de mayores niveles de Al-s.

Esta investigación permitió confirmar el hallazgo de otros autores en cuanto a la innecesaria adición de modificadores a las muestras de dializados para su análisis por EAA y de la también innecesaria etapa de carbonización en esta matriz. Esta investigación es la primera de su clase en Colombia y se realizó hace varios años y, aunque el ISS ha cambiado el tratamiento del agua usada para la diálisis, las enseñanzas históricas obtenidas siguen siendo válidas.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a la Universidad del Valle por la financiación de estos estudios, al ISS y al HUV por permitir esta investigación y al Dr. Norberto Benítez por su guía.

## REFERENCIAS

- Hem D. Geochemistry and aqueous chemistry of aluminum. *Kidney Int.* 1986; 29:S3-S7.
- Bohrer D, Bertagnolli D, de Oliveira S, et al. Role of medication in the level of aluminium in the blood of chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (4):1277-1281.
- Andress D, Kopp JB, Maloney NA, Coburn JW, Sherrard DJ. Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. *N Eng J Med* 1987; 316(6):292-6.
- Alfrey A. Aluminum metabolism. *Kidney Int.* 1986; 29: S8-S11.
- Brown O, Morgan L, Bhattacharya S, Johnson P, Minard G, Dickerson R. Potential aluminum exposure from parenteral nutrition in patients with acute kidney injury. *Ann Pharmacother.* 2008; 42(10):1410-1415.
- Jaffe A, Liffman C, Glickman D. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46(2):316-319.
- Gane E, Sutton MM, Pibbus J, Hamilton I. Hepatic and cerebrospinal fluid accumulation of aluminium and bismuth in volunteers taking short course anti-ulcer therapy. *J Gastroenterol. Hepatol.* 1996; 11(10):911-915.
- Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues JF. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169(4):489-96.
- Sjögren B, Ljunggren K, Almkvist O, Wolfgang F, Basun H. Aluminosis and dementia. *Lancet* 1994; 344:1154-1154.
- Sanz P, Amoros E, Prat A, Izquierdo J, Nogue S. Aluminium exposure in children associated with industrial waste. *Lancet* 1992; 339:1488-1489.
- Rüster M, Abendroth K, Lehmann G, Stein G. Aluminum deposition in the bone of patients with chronic renal failure--detection of aluminum accumulation without signs of aluminum toxicity in bone using acid solochrome azurine. *Clin. Nephrol.* 2002; 58(4):305-312.
- Zitt E, Jäger C, Rosenkranz A, Eigner M, Kodras K, Kovarik J, et al. Use of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in Austrian dialysis patients--results of the Austrian cohort of the ECHO study. *Wien Klin. Wochenschr.* 2011; 123(1-2):45-52.
- Drüeke TB, Lacour B, Touam M, et al. Effect of aluminum on hematopoiesis. *Kidney Int.* 1986; 29:S45-S48.
- Alfrey AC. Dialysis encephalopathy. *Kidney Int.* 1986; 29(Suppl 18):S53-S57.
- Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011:276393.
- van der Voet GB, Marani E, Tio S, de Wolff F.A. Aluminium neurotoxicity. *Prog. Histochem. Cytochem.* 1991; 23:235-42.
- Bettinelli M, Baroni U, Fontana F, Poisetti P. Evaluation of the L'vov platform and matrix modification for the determination of aluminium in serum. *Analyst* 1985; 110(1):19-22.
- Gardiner PE, Stoeppler M, Nürnberg HW. Optimisation of the analytical conditions for the determination of aluminium in human blood plasma or serum by graphite furnace atomic-absorption spectrometry. Part I. Examination of the various analytical conditions. *Analyst* 1985; 110:611-617.
- Hewitt CD, Winborne K, Margrey D, et al. Critical appraisal of two methods for determining aluminum in blood samples. *Clin. Chemistry* 1990; 36 (8):1466-1469.
- Tsay TS, Huang YL, Tseng WC. Simultaneous determination of aluminum, cadmium and lead in whole blood by simultaneous atomic absorption spectrometry with oxygen charring. *J Chin Chem Soc.* 2009; 56 (1):135-141.
- Frech W, Cedergren A, Cederberg C, Vessman J. Evaluation of some critical factors affecting determination of aluminum in blood, plasma, or serum by electrothermal atomic absorption spectroscopy. *Clin Chem.* 1982; 28 (11):2259-2263.
- Leung FY, Henderson AR. Improved determination of aluminum in serum and urine with use of a stabilized temperature platform furnace. *Clin Chem.* 1982; 28 (10):2139-2143.
- Guillard O, Tiphaneau K, Reiss D, Piriou A. Improved Determination of Aluminum in Serum by Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry and Zeeman Background Correction. *Anal Lett* 1984; 17 (14):1593-1605.
- Slavin W. An overview of recent developments in the determination of aluminium in serum by furnace atomic absorption spectrometry. *J Anal At Spectrom.* 1986; 1:281-285.
- Lewis SA, O'Haver TC, Harnly JM. Determination of metals at the microgram-per-liter levels in blood serum by simultaneous multielement atomic absorption spectrometry with graphite furnace atomization. *Anal Chem* 1985; 57(1):2-5.
- Constantini S, Giordano R, Vernillo I. Application of ZrC-coated to the determination of aluminium in serum by graphite furnace atomic absorption spectroscopy. *Microchem J.* 1984; 30 (3):425-434.
- Bradley C, Leung FY. Aluminum determined in plasma and urine by atomic absorption spectroscopy with a transversely heated graphite atomizer furnace. *Clin Chem.* 1994; 40 (3):431-434.
- Soldado-Cabezuelo AB, Blanco-González E, Sanz-Medel A. Quantitative Studies of Aluminium Binding Species in Human Uremic Serum by Fast Protein Liquid Chromatography Coupled With Electrothermal Atomic

- Absorption Spectrometry. *Analyst* 1997; 122:573-7.
29. Valentin H, Preusser P, Schaller K. The analyses of aluminum in serum and urine for monitoring of exposed persons (author's transl). *Int Archs Occup Environ Health* 1976; 38:1-17.
  30. Kaehny WD, Hegg AP, Alfrey AC. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *N Engl J Med.* 1977; 296(24):1389-1390.
  31. Elliot H, Dryburgh F, Fell G, Sabet S, MacDougall A. Aluminium toxicity during regular haemodialysis. *Brit. Med J* 1978; 1:1101-1103
  32. Salvadeo A, Minoia C, Segagni S, Villa G. Trace metal changes in dialysis fluid and blood of patients on hemodialysis. *Int J Artif. Organs* 1979; 2:17-21.
  33. Zumkley H, Bertram H, Lison A, Knoll O, Losse H. Aluminum, zinc and copper concentrations in plasma in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol.* 1979; 12 (1):18-21.
  34. Gilli P, Farinelli A, Fagioli F, De Bastiani P, Buoncristiani U. Serum aluminium levels in patients on peritoneal dialysis. *Lancet* 1980; 2:742-743.
  35. Toda J, Lux J, van Loon J.C. Determination of Aluminum in Solutions from Gel Filtration Chromatography of Human Serum by Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry. *Anal Letters* 1980; 13 (13):1105-1113.
  36. Gardiner P.E, Ottaway J.M, Fell G.S, Halls D.J. Determination of aluminium in blood plasma or serum by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Anal Chim Acta* 1981; 128:57-66.
  37. McKinney T, Basinger M, Dawson E, Jones E. Serum aluminum levels in dialysis dementia. *Nephron* 1982; 32 (1):53-56.
  38. Bertholf RL, Brown S, Renoe BW, Wills MR, Savory J. Improved determination of aluminum in serum by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem.* 1983; 29(6):1087-1089.
  39. Brown S, Bertholf RL, Wills MR, Savory J. Electrothermal atomic absorption spectrometric determination of aluminum in serum with a new technique for protein precipitation. *Clin Chem.* 1984; 30 (7):1216-1218.
  40. Buratti M, Caravelli G, Calzaferrri G, Colombi A. Determination of aluminium in body fluids by solvent extraction and atomic absorption spectroscopy with electrothermal atomization. *Clin Chim Acta* 1984; 141(2-3):253-259.
  41. Leung FY, Hodsman AB, Mulrhead N, Henderson AR. Ultrafiltration studies in vitro of serum aluminum in dialysis patients after deferoxamine chelation therapy. *Clin Chem.* 1985; 31(1):20-23.
  42. Xiao-quan S, Shen L, Zhe-ming N. Determination of aluminium in human blood and serum by graphite furnace atomic absorption spectrometry using potassium dichromate matrix modification. *J Anal Atom Spectrom.* 1988; 3:99-103.
  43. Neiva TJC, Benedetti AL, Tanaka SMCN, Santos JI, D'Amico EA. Determination of serum aluminum, platelet aggregation and lipid peroxidation in hemodialyzed patients. *J Med Biol Res.* 2002; 35(3):345-350.
  44. Cárdenas O, Segura O, Puentes W, Sanabria M, Nava G, Torrenegra R. Aluminium in chronic renal replacement therapy patients undergoing haemodialysis in two renal units in Bogotá. *Rev. Salud Publ.* 2010; 12(4):669-681.
  45. Alderman F.R, Gitelman H.F. Improved electrothermal determination of aluminum in serum by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chem.* 1980; 26(2):258-260.
  46. Fagioli F, Locatelli C, Gilli P. Determination of aluminium in serum by atomic absorption spectrometry with the L'vov platform at different resonance lines. *Analyst* 1987; 112(9):1229-1232.
  47. Chazan JA, Lew .L, Lowrie EG. Increased serum aluminum. An independent risk factor for mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arch Intern Med.* 1991; 151(2):319-322.
  48. Skarupskienė I, Kuzminskis V, Abdrachmanovas O, Ryselis S, Smalinskienė A. Zinc and aluminum concentrations in blood of hemodialysis patients and its impact on the frequency of infections. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41(Suppl 1):65-68.
  49. Sandhu G, Djebali D, Bansal A, Chan G, Smith S.D. Serum concentrations of aluminum in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57 (25):523-525.
  50. Smeyers Verbecke J, Verbeelen D. Determination of aluminum in dialyzate concentrates by L'Vov platform graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Anal Chem* 1988; 60(4):380-383.