

Actualización de la interacción metal-organismo humano en la era del aluminio

Daniela Vittori, Alcira Nesse.

Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires-IQUIBICEN, CONICET, Argentina

Correos electrónicos: dvittori@qb.fcen.uba.ar; anesse@qb.fcen.uba.ar

Resumen

Debido al incremento del uso de aluminio (Al) surge la necesidad de intensificar estudios que permitan revelar nuevos aspectos de la interacción de este metal con los seres vivos. En esta breve actualización se presentan nuevos hallazgos relacionados con la toxicidad del metal en el período que algunos autores han denominado la "Era del Aluminio". Se acepta que la exposición humana al Al es un hecho involuntario y fortuito por lo que resulta, entonces, importante el reconocimiento de las formas que puede adoptar tal exposición. El amplio uso del Al en alimentos, soluciones nutritivas, cosméticos, medicamentos y envases, así como las exposiciones accidentales al metal proveniente de otras fuentes, aumentan considerablemente el riesgo de la acumulación de Al en el organismo de los seres vivos. Todavía no se han encontrado buenos marcadores que permitan cuantificar la magnitud de exposición a este metal y tampoco, los sitios de acumulación en el organismo. Si bien la presencia del metal es considerada potencialmente tóxica falta identificar los blancos biológicos específicos para comprender cómo la exposición a Al se manifiesta en enfermedad.

Palabras clave: aluminio, organismo humano, toxicidad, exposición al metal

Update on the interaction between aluminum and the human body in the 'aluminum age'.

Abstract

Escalated environmental contamination and extensive use of aluminum (Al) have made the exposure to the metal inevitable, which has led to coining the term the 'age of aluminum' to refer to contemporary life. The widespread use of Al in food, nutritive solutions, cosmetics and in the pharmaceutical and packaging industries, in addition to accidental exposures to the metal, enhance the risk of Al accumulation in human beings. Since no essential role has been demonstrated for this metal in biological systems, its unintended presence in the body might be considered a potential risk rather than a benefit. The potential interactions between the metal and many biomolecules highlight the importance of understanding the consequences of the Al body burden, which can lead to the alteration of metabolic pathways. Therefore, the role of Al in the pathophysiology of human diseases cannot be overlooked. In this sense, identifying the

specific biological targets of the metal is fundamental to understand how Al exposure is linked to clinical manifestations of toxicity.

Key words: aluminum, human body, metal exposure, toxicity

Introducción

En el final de la actualización anterior sobre aluminio (Al) que publicamos previamente en Química Viva (Nesse y col., 2003) mencionamos que se podía esperar un aumento de la exposición a este compuesto debido al extraordinario incremento del uso de este metal y que, seguramente, surgiría la necesidad de realizar más estudios para revelar nuevos aspectos de la interacción del Al con los seres vivos. Esta perspectiva se está cumpliendo por lo que volvemos para presentar nuevos hallazgos relacionados con la toxicidad del metal en este período que algunos autores han denominado la “Era del Aluminio”.

Existe una amplia investigación sobre la posible acción perjudicial del Al sobre distintos organismos vivos. En particular las plantas afectadas por los suelos contaminados con el metal tienen importancia económica sustancial. No obstante y dada la extensión del tema, sólo nos referiremos, en esta breve actualización, a algunos aspectos de la interacción del Al con el organismo humano.

Al no conocerse una función esencial del Al para el ser humano, su presencia en el organismo es considerada como un riesgo potencial de algún efecto perjudicial.

Fuentes de exposición al aluminio

El aluminio es el elemento que se encuentra en mayor abundancia en suelos, aire y agua, ya que constituye el 8% de la corteza del planeta Tierra. La exposición de la raza humana a Al es generalmente atribuida a esa extensa presencia del metal en el ambiente –incrementada por la movilización natural del Al por lluvias ácidas– así como a la multiplicación de las aplicaciones industriales responsables del incremento espectacular en la “química del aluminio”. La facilidad para separar el metal en escala industrial hizo que el Al de ser un elemento eminentemente decorativo se transformara en el metal más ampliamente utilizado del siglo XXI, uso que todavía puede amplificarse con el desarrollo de la industria de las nanopartículas. Las propiedades físicas y químicas, combinadas con su ubicuidad en la naturaleza son la base de la extensa aplicación del Al en las industrias automotriz, aeronáutica, textil, del papel y de colorantes, entre otras. Sin embargo, y en contraposición al concepto general, las exposiciones ambiental y ocupacional no son las únicas fuentes de contacto.

Se acepta que la exposición humana al Al es un hecho involuntario y fortuito por lo que resulta, entonces, importante el reconocimiento de las formas que puede adoptar tal exposición. El amplio uso del Al en alimentos, soluciones nutritivas, cosméticos, medicamentos y envases, así como las exposiciones accidentales al metal proveniente de otras fuentes,

aumentan considerablemente el riesgo de la acumulación de Al en el organismo de los seres vivos.

La dieta puede proveer cantidades variables de Al. Por ejemplo, los vegetales contienen cantidades medibles del metal debido a la absorción del Al solubilizado en suelos ácidos. La acidificación atmosférica está causando el desplazamiento progresivo del Al desde las montañas a la superficie del agua, exponiendo a las plantas, animales y humanos, tal vez por primera vez, al contacto con especies absorbibles del metal. Por otra parte, sales de Al son frecuentemente empleadas como aditivos de alimentos, tales como quesos, polvo de hornear y preparaciones para tortas instantáneas. Entre otras fuentes relacionadas con la dieta, hay que considerar el contenido de Al en bebidas e infusiones, el aporte a las comidas y bebidas proveniente de las ollas y envases de lata, sin olvidar el contenido de Al en aguas públicas. A pesar de que la mayoría de las aguas naturales contienen mínimas cantidades del metal, el uso de compuestos de Al en el sistema de purificación proporciona cantidades significativas del metal en las aguas corrientes.

Es un hecho conocido que los pacientes renales en hemodiálisis fueron los primeros en mostrar signos de sobrecarga de Al. La toxicidad por el metal era causada por la incorporación a la sangre del Al presente en alta concentración en los líquidos de diálisis más la prescripción de medicamentos orales de compuestos de Al utilizados como ligantes de fosfato. En la actualidad el tratamiento del agua de diálisis provee líquidos de mejor calidad pero, a pesar de ello, se sigue reportando el hallazgo de pacientes en hemodiálisis con elevados niveles de Al en el organismo, reflejado en la concentración de Al en sangre, debido a fallas en la excreción del Al incorporado a través de numerosos medicamentos.

Otras rutas subestimadas de exposición a Al son la piel y las vías olfatoria y pulmonar. El Al es un componente importante de muchas formulaciones cosméticas. La exposición diaria a Al también incluye el uso de cosméticos, bronceadores, bloqueantes solares y antitranspirantes y la frecuencia con que estos productos son aplicados sobre piel y cabello puede significar un aporte sustancial del metal al organismo.

Actualmente, las mayores fuentes de exposición a Al para el individuo común, es decir, aquél no directamente afectado por una relación ocupacional, parece provenir de la dieta y de preparaciones farmacéuticas. Estas fuentes pueden ser "intencionales", cuando el Al es un componente de la formulación o "no intencionales", cuando el Al está presente como contaminante. Entre los primeros, se puede mencionar la incorporación de Al al organismo como adyuvante de vacunas, ya que el contenido del metal liberado al organismo por esta causa supera a la ingesta de una dieta normal. Los pacientes en tratamiento crónico con drogas que actúan en la membrana de los enterocitos, aumentando la permeabilidad a metales, deben recibir particular atención. La adicción a cocaína y heroína constituye otro aporte de Al al organismo, agravado por el uso de la vía olfatoria, una forma de acceso directo al cerebro, con evasión del bloqueo de la barrera hematoencefálica. Los antiácidos a base de Al, ingeridos en gran cantidad por consumidores regulares, y las soluciones de administración

endovenosa contaminadas con Al como las soluciones de albúmina u otras para nutrición parenteral, identifican nuevas poblaciones en riesgo de adquirir sobrecarga de Al. Dentro de estas últimas, la población infantil representa el grupo con mayor potencial exposición al metal si se considera el Al por kilogramo de peso corporal. En este contexto, se han establecido claras relaciones entre la exposición parenteral a Al y la toxicidad en infantes, ya que el metal está presente como contaminante en las fórmulas que reciben los neonatos prematuros, además de que la inmadurez renal de los recién nacidos afecta su eliminación. El interés por determinar el grado de contaminación con Al de distintas fórmulas infantiles resurgió a partir de un reciente reporte que muestra el elevado consumo de fórmulas infantiles, algunas de ellas como única fuente de leche maternizada en el Reino Unido, así como el hallazgo de la contaminación con Al de muchas de las fórmulas analizadas. Algunos estudios mostraron que la fórmulas estudiadas entre las disponibles en el Reino Unido estaban contaminadas con Al. De las investigaciones surge que se necesitan iniciativas de instituciones de salud pública para establecer normas que conduzcan a la reducción del contenido de Al en fórmulas infantiles a los límites más bajos posibles para proteger a los infantes de la exposición crónica al metal.

Aluminio en el organismo

La presencia de Al en el organismo deriva del balance entre la exposición y la excreción. Todavía no se han encontrado buenos marcadores que permitan cuantificar la magnitud de exposición a este metal y tampoco, los sitios de acumulación en el organismo. Además, se resalta la importancia de detectar el Al biológicamente disponible, es decir aquél que es capaz de intervenir en los procesos biológicos del organismo.

Si bien la presencia de Al es considerada potencialmente tóxica falta identificar los blancos biológicos específicos del metal para poder comprender cómo la exposición a Al se manifiesta en enfermedad.

Asociación de aluminio con signos patofisiológicos

El Al forma complejos estables con diversas moléculas como proteínas y ligandos biológicos de bajo peso molecular.

Es muy vasta la información actual acerca de la presencia de Al en el cuerpo humano y estudios experimentales muestran la asociación con desórdenes que abarcan prácticamente todos los órganos. La implicancia del Al en distintas patologías ha sido documentada, en especial, en lo que refiere a la salud humana y animal. Desórdenes neurológicos, hepáticos, intestinales, óseos, hematológicos, metabólicos, del sistema inmune y hasta procesos tumorales podrían ser explicados por la irrupción del Al en distintos eventos. Han sido descritas interacciones del Al con varios factores (calcio, hierro, magnesio, zinc, fosfolípidos, óxido nítrico, proteínas) o componentes celulares (membrana plasmática, mitocondrias,

núcleo), así como la participación o interferencia del metal en diferentes procesos (estrés oxidativo, inflamación, transporte iónico, síntesis de ATP).

Aluminio y calcio

La presencia de Al perturba la homeostasis del calcio interfiriendo en caminos de señalización celular, observado en distintas especies animales y en sistemas experimentales de variada complejidad.

Se encontró que la exposición a Al altera el flujo del ion Ca^{2+} e interfiere con los mecanismos de su secuestro en compartimientos celulares. Esto conduce a una desregulación de los niveles intracelulares de calcio, lo que, a su vez, induce otros eventos de daño celular, como alteración del funcionamiento de canales iónicos y de caminos metabólicos, activación de enzimas proteolíticas, producción de radicales libres y deterioro de procesos energéticos.

Aluminio y hierro

Si bien algunos ligandos de bajo peso molecular, tales como citrato y fosfato, se encuentran implicados en la distribución del Al entre la sangre y los tejidos, el transporte por la proteína transferrina (Tf), transportadora de hierro (Fe), convierte al Al en potencial agente interferente del metabolismo del Fe.

Efectivamente, el Al compite con el ion férrico debido a su misma carga y radio iónico similar. En nuestro laboratorio hemos demostrado que el Al interfiere con los mecanismos celulares de captación de Fe y con la síntesis de hemoglobina (Hb). La afinidad similar del receptor celular para Tf cuando ésta transporta Fe o Al podría explicar la acción inhibitoria observada en células capaces de sintetizar Hb, tales como progenitores eritroides de médula ósea o líneas celulares. La disrupción de la homeostasis celular del Fe por la presencia de Al también afecta neuronas de ciertas regiones vulnerables del cerebro.

Aunque no se ha descrito un rol fisiológico para el Al, o quizás debido a ello es que la acumulación intracelular debe considerarse indeseable y hasta potencialmente dañina. Si se tiene en cuenta que la mayoría de las células emplea Fe como cofactor de actividades bioquímicas fundamentales, tales como transporte de oxígeno, metabolismo energético y síntesis de ADN, resulta fácil entender que una interferencia potencial de Al con la homeostasis del Fe puede tener serias consecuencias no sólo relacionadas con el sistema eritropoyético sino más allá del mismo.

Aluminio prooxidante

El Al exhibe una significativa actividad prooxidante, promoviendo eventos de oxidación biológica tanto in vitro como in vivo. Todavía no ha sido totalmente aclarado el mecanismo por

el cual el Al, que no es un metal con actividad redox, induce daño oxidativo. Se ha sugerido que el complejo Al(III)-ROS (especies reactivas de oxígeno) es el mediador de la actividad prooxidante del metal. Un mecanismo alternativo por el cual el Al causaría lipoperoxidación sería a través de la unión a grupos polares de los fosfolípidos de membrana, alterando la funcionalidad de la membrana celular y aumentando, por ello, la susceptibilidad celular al daño causado por las ROS. Otra propuesta sugiere que diferentes formas del complejo Al-superóxido tienen una elevada probabilidad de reducir Fe(III) a Fe(II), apoyando la hipótesis de que el Al(III) promueve la reacción de Fenton. La ocurrencia de este proceso in vivo aumentaría la concentración de importantes biooxidantes, como el radical .OH y ha sido especialmente asociado a patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. Los resultados de numerosas investigaciones sugieren que la actividad prooxidante del Al es significativa a concentraciones del metal que son frecuentemente encontradas en el organismo humano.

Aluminio y cáncer de mama

Investigaciones recientes han identificado el Al asociado con ciertas estructuras de la mama humana y sugerido una posible relación con el uso de sales de Al en la formulación de antitranspirantes. Según los autores, esta asociación podría explicar la causa no identificada de algunos tumores en los que se sospecha la participación de un componente ambiental.

Las sales utilizadas en estos compuestos incluyen cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio y el complejo clorhidrato de aluminio y zirconio con glicina. Algunos organismos de control aconsejan no aplicar el producto sobre piel lastimada o irritada pero es de práctica corriente la aplicación del antitranspirante luego de la depilación.

Los estudios encaminados a describir él o los mecanismos posibles que podrían sustentar la asociación entre Al y cáncer de mama muestran, por un lado, la habilidad del Al de unirse a receptores de estrógenos, actuando como agonista. Dichos xenoestrógenos inorgánicos, que reciben el nombre de metaloestrógenos, tienen gran significado por la fuerte relación entre exposición a estrógenos y desarrollo de cáncer de mama.

Por otra parte, no se puede ignorar la participación nociva del Al en el microambiente del cáncer de mama. Como ya fuera mencionado en esta revisión, las sales de Al han sido catalogadas como factores prooxidantes capaces de catalizar la clásica reacción de Fenton asociada a los iones ferrosos, lo cual promueve un daño oxidativo a través de la formación de superóxido. Esta capacidad del Al ha sido confirmada por la significativa acumulación de productos de oxidación en el microambiente del tumor, lo cual pudo ser correlacionado estadísticamente con los niveles de Al en el fluido mamario obtenido de pacientes con cáncer.

Es importante destacar que, al presente, la información disponible en este tema es incompleta como para asegurar una relación causa-efecto directa. Por otra parte, dado el carácter multifactorial del cáncer de mama, se necesita más conocimiento para establecer las implicancias de exposiciones crónicas a bajas dosis de Al.

Perspectiva futura

Numerosos grupos en distintos países desarrollan investigaciones para intentar dilucidar la participación del Al en patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer.

Otras propuestas están enfocadas a intentar el diseño de estrategias de prevención y diagnóstico de patologías cardiopulmonares asociadas a inhalación de nanopartículas con aluminio como componente.

Difícil pero no imposible será tratar de adquirir mayor información para establecer la localización de Al en el organismo y su potencial toxicidad sistémica.

Referencias del siglo XXI recomendadas:

Ai-Ashmawy M (2011) Prevalence and public health significance of aluminum residues in milk and some dairy products. *Journal of Food Science* 76: T73-T76.

Berend K, van der Voet G, Boer WH (2001) Acute aluminum encephalopathy in a dialysis center caused by a cement mortar water distribution pipe. *Kidney International* 59:746-753.

Bohrer D Oliveira SM, Garcia SC, Nascimento PC, Carvalho LM (2010) Aluminum loading in preterm neonates revisited. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 51: 237-241.

Bohrer D, Bertagnolli DC, de Oliveira SM, do Nascimento PC, de Carvalho LM, Pomblum SG (2007) Drugs as a hidden source of aluminium for chronic renal patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 22: 605–611.

Burrell S, Exley C (2010) There is (still) too much aluminium in infant formulas. *BMC Pediatrics* 10: 63.

Crisponi G, Nurchi VM, Bertolasi V, Remelli M, Faa G (2012) Chelating agents for human diseases related to aluminium overload. *Coordination Chemistry Reviews* 256: 89-104.

Darbre PD, Mannello F, Exley C (2013) Aluminium and breast cancer: sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology. *Journal of Inorganic Biochemistry* 128: 257-261.

de Oliveira SR, Bohrer D, García SC, do Nascimento PC, Noremborg S (2010) Aluminum content in intravenous solutions for administration to neonates: role of product preparation and administration methods. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 34:322-328.

Exley C (Ed.) (2001) Aluminium and Alzheimer's Disease. The Science that Describes the Link. Elsevier Science BV, Amsterdam, The Netherlands.

Exley C (2013) Human exposure to aluminium. *Environmental Science: Processes and Impacts* 15:1807-1816.

Marouani N, Chahed A, Hédhili A, Hamdaoui MH (2007) Both aluminum and polyphenols in green tea decoction (*Camellia sinensis*) affect iron status and hematological parameters in rats. *European Journal of Nutrition* 46:453-459.

Nayak P (2012) Conjecturable role of aluminum in pathophysiology of stroke. En *Metal Ion in Stroke*, Li Y & Zhang J (eds.), Springer Science+Business Media, NY, USA, Cap. 31, pp. 649-680.

Nesse A, Garbossa G, Pérez G, Vittori D, Pregi N (2003) Aluminio: culpable o inocente? *Química Viva (QV)*; Vol. 2:No.1. Recuperable de <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar>

Ruipérez F, Mujika JL, Ugalde JM, Exley C, Lopez X (2012) Pro-oxidant activity of aluminum: promoting the Fenton reaction by reducing Fe(III) to Fe(II). *Journal of Inorganic Biochemistry* 117:118-123.

Vittori D, Vota D, Nesse A (2013) Interactions of aluminum with erythroid cells. Review. En *Book Molecular and Supramolecular Bioinorganic Chemistry*. Vol. 4. Ramalho Mercé AL & Lobo Recio MA (ed.), Nova Science Publishers, Inc., NY, USA, Cap. III, pp. 91-112.

Vota D, Crisp R, Nesse A, Vittori D (2012) Oxidative stress due to aluminum exposure induces eryptosis which is prevented by erythropoietin. *Journal of Cellular Biochemistry* 113:1581-1589.

Yokel R (2012) The pharmacokinetics and toxicology of aluminum in the brain. *Current Inorganic Chemistry* 2:54-63.

A. Nesse es Investigadora de CONICET y Profesora de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. D. Vittori es Investigadora de CONICET. Ante consultas dirigirse a la Dra. Nesse: anese@qb.fcen.uba.ar



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **QuímicaViva**

Número 2, año 13, Agosto 2014

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar