

COLABORACIÓN ESPECIAL**REVISIÓN DE LOS ESTUDIOS SOBRE EXPOSICIÓN AL ALUMINIO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER****Loreto Suay Llopis y Ferran Ballester Díez**

Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut (EVES). Unidad de Epidemiología y Estadística. Conselleria de Sanidad. Generalitat Valenciana

RESUMEN

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los estudios epidemiológicos que han evaluado el papel del aluminio como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MedLine combinando los términos del Thesaurus «Aluminum» y «Alzheimer's disease». En la mayor parte de los estudios revisados se ha examinado la exposición al metal a través del agua de bebida. Los estudios que sugieren que existe una asociación entre el aluminio y la enfermedad presentan riesgos relativos de alrededor de 2 para poblaciones con exposiciones a concentraciones de Al en el agua mayores de 0,1 mg/l. Las exposiciones al metal a través de otras vías (alimentación, medicamentos y exposición laboral) han sido poco estudiadas. Estos estudios epidemiológicos presentan limitaciones metodológicas y sus resultados no son consistentes por lo que los resultados disponibles hasta el momento no permiten establecer, de manera clara, que exista una asociación entre la exposición al metal y la etiología de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, tampoco es posible descartar un papel tóxico del aluminio sobre la salud, por lo que su exposición debería ser controlada y reducida en lo posible.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Aluminio. Agua de consumo

ABSTRACT**Review of the Studies on Exposure to Aluminum and Alzheimer's Disease**

A review has been made of the epidemiological studies published evaluating the role of aluminum as a risk factor for developing Alzheimer's disease. A search for published studies was conducted in the Medline database by combining the terms «Aluminum» and «Alzheimer's disease». In most of the studies reviewed, exposure to aluminum in drinking water was examined. These studies suggest that a relationship exists between aluminum (Al) and Alzheimer's disease involving relative risks of around 2 for populations exposed to Al concentrations in drinking water higher than 0.1 mg/l. Types of exposure to this metal by other means (food, medications and occupational exposure) have received little attention. These epidemiological studies entail certain methodological limitations, and their results are not consistent, so the results available to date therefore not making it possible to clearly determine that any relationship exists between exposure to aluminum and the etiology of Alzheimer's disease. Nevertheless, the toxic effect of aluminum on human health cannot be ruled out either, and thus exposure to aluminum should be monitored and limited as far as possible.

Keywords: Alzheimer's disease. Aluminum. Drinking water.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza clínicamente por pérdida de la memoria reciente y de las facultades intelectuales, presen-

cia de ansiedad y depresión. No existe tratamiento curativo de esta enfermedad, que va empeorando hasta que conduce en una fase final a la muerte.

La enfermedad de Alzheimer es probablemente el resultado de un proceso de envejecimiento multifactorial en el que están implicados componentes genéticos y ambientales y donde, en un porcentaje importante de los casos, se piensa que las características genéticas de los individuos modulan distin-

Correspondencia:
Ferrán Ballester Díez.
Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut (EVES)
C/ Juan de Garay 21
46017 Valencia. Tel 963869361, Fax: 963869370
Correo electrónico: ballester_fer@gva.es

tas exposiciones ambientales. Entre los factores de riesgo ambientales que se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer se encuentra la exposición a aluminio. Hace más de 25 años se describió la toxicidad del aluminio (Al) sobre el sistema nervioso en ratas. Tras las primeras evidencias en animales de experimentación, una serie de estudios han valorado el posible papel del aluminio en relación con la enfermedad de Alzheimer, sin que exista un consenso claro en la comunidad científica¹⁻².

El objetivo principal de este trabajo es revisar los estudios epidemiológicos que evalúan la hipótesis del aluminio como factor implicado en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Al mismo tiempo se valoran las fuentes de exposición al metal y se presenta una síntesis de los factores que han sido relacionados con la etiología de la enfermedad de Alzheimer.

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se trata de una neurodegeneración que se visualiza a nivel microscópico como placas seniles, depósitos extracelulares de un péptido amiloide rodeado de terminaciones nerviosas degeneradas y alteraciones neurofibrilares intracelulares debidas a una forma fosforilada de la proteína citoesquelética tau. El diagnóstico de esta patología se considera probable cuando se han excluido otras causas alternativas de demencia, pero sólo la autopsia permite establecer un diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer³.

Entre los distintos factores que se han asociado al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer destacan las características genéticas. Se han descrito tres mutaciones genéticas en los genes de las presenilinas 1 y 2 (cromosomas 14 y 1 respectivamente) y de la proteína precursora β -amiloide (cromosoma 21) que serían causa suficiente para el desarrollo de la forma presenil familiar con alta penetrancia y que representa el 10% de

los casos. Además se ha observado que existe un gen de susceptibilidad, el de la Apolipoproteína E (APOE), localizado en el cromosoma 19, cuyo alelo APOE ϵ 4 se correlaciona con la enfermedad de Alzheimer esporádica presenil y senil. Se ha observado que la frecuencia de este alelo es mayor en los casos que presentan la enfermedad (40% de los casos) que en el resto de la población (15% en caucásianos) y que existe un efecto de mayor penetrancia por la presencia del alelo en homocigosis^{2,3}.

La edad y la historia familiar de demencia en primer grado de parentesco aparecen como los factores implicados más importantes en la etiología de la enfermedad^{4,6}. Los antecedentes de casos de historia familiar de síndrome de Down y de enfermedad de Parkinson también se asocian con la enfermedad, aunque en menor grado^{4,5}. Algunos estudios indican que una edad temprana⁴ o una edad avanzada⁵ de la madre en el momento de la concepción podrían estar implicadas en el desarrollo de la enfermedad de la persona concebida. Sin embargo, otros estudios no han confirmado dicha asociación^{6,7}.

Otro factor de riesgo que ha sido relacionado con la enfermedad de Alzheimer, como con otros desórdenes neurológicos, es la historia de pérdidas de conciencia asociada a traumatismos craneoencefálicos^{4,5,7}. También las historias clínicas de dolores de cabeza y de migrañas presentan un mayor riesgo para el desarrollo de esta enfermedad⁷, aunque en otros estudios⁵ no se ha encontrado esta asociación. Otras condiciones médicas, como el hipotiroidismo, la arterioesclerosis, la osteoartritis o la depresión también se han relacionado con la enfermedad de Alzheimer^{4,6}.

Se ha descrito una asociación inversa con el hábito tabáquico⁵ aunque en bastantes estudios esta asociación no es significativa^{4,6,7}. Dicha asociación podría estar relacionada con la supervivencia y la inclusión de casos prevalentes en los estudios⁵. También se ha relacionado el uso de antiinflamatorios y estrógenos con una disminución del riesgo de

padecer la enfermedad², sin embargo en un estudio reciente⁷ no se ha encontrado asociación con antiinflamatorios no esteroideos.

Entre los potenciales factores de riesgo ambientales para el desarrollo de la enfermedad el aluminio es, posiblemente, el más estudiado. También se ha examinado la relación de la enfermedad de Alzheimer con el contenido de calcio(Ca)⁸, sílice(Si), flúor(F) y el pH del agua de bebida⁸ y con la exposición ocupacional a plaguicidas, colas y solventes⁴.

EXPOSICIÓN AL ALUMINIO

El aluminio es un metal ubicuo en el medio y el más abundante en la corteza terrestre, apareciendo siempre combinado con otros elementos. Es liberado al medio por procesos naturales, procesos de erosión del suelo y erupciones volcánicas, y por acciones antropogénicas^{9,10}. La fuente más importante de obtención del metal es la bauxita, que contiene un 55% de óxido de aluminio. Las actividades industriales, como la fundición, son el origen principal de los vertidos al ambiente, sin embargo, el uso de aluminio también está extendido en la industria alimentaria y en el tratamiento del agua de bebida⁹.

1. Exposición por los alimentos

La mayor parte de la ingesta de este elemento proviene de la alimentación a través de diferentes fuentes: por el contenido natural del metal en los alimentos, por el contenido del elemento en el agua para cocinar y beber y por el uso de alimentos elaborados que contienen aluminio como sustancias conservantes y colorantes. La cantidad ingerida depende en gran medida del alimento, del tipo de procesado y envasado y del área geográfica en la que han crecido los vegetales. La preparación y almacenaje de alimentos en envases de aluminio puede aumentar

su contenido especialmente si se trata de alimentos ácidos, salados o alcalinos¹⁰.

El consumo de té puede ser una vía de exposición al aluminio ya que las hojas del té tienen altos contenidos del metal. La infusión presenta entre 10 y 100 veces más contenido del elemento que las hojas de la planta, pero la presencia de taninos y otras sustancias orgánicas hace que se disminuya notablemente la forma de aluminio capaz de ser absorbida por el intestino del hombre^{6,8}.

Algunos autores consideran que la ingesta de aluminio vía agua de consumo sólo es una pequeña parte del metal incorporado por la alimentación, por lo que se debería tener en cuenta la ingesta de aluminio por la vía de los alimentos^{9,11}. Otros autores, como Martyn et al¹² y Forster et al⁶, consideran que, aún siendo la alimentación fuente de ingesta importante del metal, es en el agua donde presenta una forma más biodisponible para ser absorbida por el intestino, y que la mayor parte del aluminio ingerido procedente de otras fuentes no se absorbe.

2. Exposición a través del agua de consumo

El agua de consumo es tratada, en su proceso de purificación, con sulfato de aluminio como coagulante que ayuda a eliminar el color y la turbidez producida por las partículas suspendidas en ella. Al final del proceso quedan bajos niveles del metal en el agua, entre 0,014 y 2,7 mg/l. El agua que principalmente es tratada por este proceso es la procedente de aguas superficiales, ya que presenta mayores cantidades de partículas en suspensión.

La biodisponibilidad del metal en el agua de bebida depende, entre otras cosas, del pH y de las relaciones y equilibrios químicos entre los distintos solutos, como silicatos, citratos, calcio y flúor¹⁰. Cuando el pH se encuentra en el rango entre 6 y 8, las especies químicas del aluminio son altamente reactivas. La OMS estima que el aluminio

contenido en el agua de consumo puede contribuir a aumentar la ingesta en 4,0 mg Al/ día.

3. Exposición a través del aire

La cantidad de aluminio presente en el aire es muy pequeña, desde 0,5 ng/m³ en la Antártida, pasando por 0,005 mg/m³ en áreas rurales hasta 0,01 mg/m³ en áreas altamente industrializadas^{9,10}, aunque en lugares puntuales, debido a la actividad de plantas de procesado de Al, esta concentración puede ser mayor¹³. Por otro lado, el aluminio del aire se asocia a partículas grandes en suspensión, que no penetran fácilmente en el árbol bronquial. Por los dos motivos anteriores, la exposición por inhalación no es la vía más importante a la que la población general está expuesta, aunque podría serlo en algunas ocupaciones altamente expuestas.

4. Exposición a través de medicamentos y cosméticos

El consumo de productos farmacéuticos, antiácidos y analgésicos con aluminio, puede suponer un aumento en la incorporación de metal en 2 ó 3 órdenes de magnitud de la ingesta por alimentación. La dosis semanal recomendada por la FAO para una persona adulta de 60 kilogramos de peso es de 420 mg⁹. Por otro lado, los pacientes sometidos a diálisis pueden estar expuestos a unos niveles moderadamente aumentados del metal. Esta organización internacional recomienda que los niveles máximos de Al en el fluido de dialización sea inferior a 15µg Al/ l¹⁰.

Se han descrito encefalopatías por diálisis que confirman la neurotoxicidad del metal. Sin embargo, las alteraciones neurodegenerativas observadas en estos casos presentan diferencias a nivel molecular con las que tienen lugar en la enfermedad de Alzheimer¹⁴.

Por último, los compuestos de aluminio son utilizados en la industria cosmética,

principalmente en la fabricación de desodorantes y antitranspirantes, aunque los estudios llevados a cabo indican que la absorción dérmica del metal sería mínima¹⁰.

5. Exposición laboral

Los trabajadores de la industria del aluminio (los trabajos de producción, fabricación y soldadura de aluminio) pueden estar expuestos a concentraciones importantes al mismo. Se ha sugerido que este grupo de trabajadores, los cuales presentan niveles de Al en suero y en orina ligeramente incrementados, podrían presentar una respuesta fisiológica sistémica de absorción y eliminación del Al.

6. Estimación de la exposición total

Los datos de distintos estudios en diferentes países afirman que la ingesta diaria del metal varía grandemente dependiendo de la dieta, el uso de medicaciones con sales de Al, la fuente de agua de consumo y la exposición a distintos ambientes, como el laboral. Así pues, la exposición diaria de un adulto de 60 kg puede oscilar entre 2,5 y 13 mg Al/día por exposición aérea, por la ingesta de alimentos y de agua. En general la estimación hecha por la OMS supone, en los países en los que se ha estudiado, una exposición menor a 15 mg/día (0,03-11,5 mg/día)⁹, llegando a varias veces más en personas que toman medicamentos con aluminio o altamente expuestas a través de los alimentos o el ambiente. La absorción diaria puede suponer un 3% del aluminio total ingerido del agua y menor si la fuente de exposición son los alimentos.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la presente revisión se utilizó la base de datos bibliográfica MedLine, empleando los términos del Thesaurus «Aluminum» y «Alzheimer disease». La búsqueda se realizó a finales del año 2001 y proporcionó una salida de 432 referencias bibliográficas. El

tipo de publicaciones de las referencias obtenidas de la búsqueda se resume en la tabla 1. Aproximadamente la mitad de las publicaciones son trabajos originales que han tratado la hipótesis del aluminio desde distintos puntos de vista y algo más de la cuarta parte corresponden a trabajos de revisión. El volumen de publicaciones de tipo comentario, carta y editoriales denota el debate que este tema suscita.

Tabla 1
Resumen del tipo de publicaciones obtenidas en la búsqueda bibliográfica

<i>Tipos de publicaciones</i>	<i>Número de referencias</i>	<i>Porcentaje</i>
Artículo original	220	50,9%
Artículo de revisión	120	27,7%
Comentario-Carta	75	17,4%
Editorial	10	2,3%
Ensayo clínico	7	1,6%

El 92,8% (401) de las referencias estaban escritas en lengua inglesa. El japonés fue la lengua no inglesa con mayor porcentaje de referencias, el 2,1% (9), seguida del alemán y el francés, con 5 referencias cada una. No se encontró ninguna referencia escrita en español.

A partir de la información incluida en las referencias se seleccionaron los artículos originales que evaluaban la exposición al aluminio como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Se excluyeron aquellos que trataban el tema del aluminio como neurotóxico a nivel molecular o celular, tanto los de estudios realizados en humanos, como en animales. Según estos criterios se identificaron 39 artículos de los que finalmente se recuperaron 19. El factor limitante a la hora de la recuperación de los artículos originales fue el acceso a la revista. Por otro lado, se recuperaron otros dos artículos recientes publicados con posterioridad a la realización de la búsqueda y ocho referencias citadas en estos artículos (dos artículos y seis cartas con resultados).

EXPOSICIÓN AL ALUMINIO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las primeras evidencias que apuntan a la existencia de una asociación entre el aluminio y la enfermedad de Alzheimer proceden de 1965^{15,16}, tratándose de estudios experimentales en los cuales se provocaba una progresiva encefalopatía al inyectar sales de aluminio en el cerebro o en el líquido cerebroespinal de conejos^{1,17}. Estos cambios son distintos morfológica y bioquímicamente a los que tienen lugar en individuos con enfermedad de Alzheimer⁹.

En la tabla 2 se resumen las principales características y resultados de los estudios que examinan la posible asociación entre la exposición al aluminio y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. En total se muestran 16 trabajos epidemiológicos publicados desde 1989 hasta la fecha de la búsqueda, finales de 2001. El resto de trabajos recuperados tratan el tema de la hipótesis del aluminio desde otros puntos de vista. Dos artículos tratan la exposición al aluminio y cuantifican concentraciones de este metal en distintos alimentos, agua y medicamentos^{18,19}. En el artículo de Perl¹⁹ se estimó la concentración de aluminio a nivel celular en cerebros de pacientes con Alzheimer. En el estudio de Río de Janeiro²⁰ se indica la necesidad de medidas de protección de la salud pública en la calidad de las aguas en países poco desarrollados donde existen condiciones de saneamiento y de calidad de aguas precarias que podrían ocasionar enfermedades de vinculación hídrica. El artículo recuperado más recientemente, que no forma parte de la búsqueda bibliográfica inicial, trata la exposición al metal por una planta de aluminio¹³.

En el primer estudio (Martyn et al ²¹) se compararon las tasas de enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencias en 88 distritos de Inglaterra y Gales. Los resultados de este estudio indicaban que el riesgo de enfermedad de Alzheimer era 1,5 veces mayor en los distritos en los cuales la con-

Tabla 2
Estudios epidemiológicos que examinan la asociación entre exposición al aluminio y la enfermedad de Alzheimer

AUTORES, AÑO DE PUBLICACIÓN/LUGAR DEL ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN A ESTUDIO	DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	VALORACIÓN DE LA EXPOSICIÓN	VARIABLES DE CONTROL	RESULTADOS
Martyn et al., 1989 ²¹ 88 distritos de Inglaterra y Gales	Estudio geográfico	Tasas de 4 tipos de demencia en personas de menos de 70 años.	Tomografía computarizada (TC)	Concentraciones de Al en los últimos 10 años en el agua de bebida.	Distancia al centro de TC y tamaño de la población atendida en cada centro.	Para Alzheimer probable RR=1,5, IC= [1,1-2,2] distritos con [Al] > 0,11 mg/l comparado con distritos con [Al] < 0,01 mg/l
Graves et al., 1990 ²² Seattle, E.E.U.U.	Casos y controles apareados	130 pares de casos y controles	Diagnóstico clínico enf. Alzheimer: DSM-III. Criterio de exclusión: MMSE > 26.	Concentraciones de Al en desodorantes y antiácidos durante al menos un año antes del año de aparición de la enfermedad.	Edad, sexo, relación con el entrevistado, educación y estatus social. Historia familiar de enfermedad de Alzheimer y episodio de trauma cefálico.	Desodorantes con contenido de Al. OR= 1,6 IC= 1,04-2,4. Antiácidos, sin considerar contenido de Al. OR= 3,1 IC= 1,2-7,9
Rifat et al., 1990 ²³ Ontario, Canadá	Transversal	Mineros del norte de Ontario: 631 expuestos a «polvo de Aluminio», 722 no expuestos; 308 pares expuestos-no expuestos	Historia referida de trastornos neurodegenerativos. Medida del estado cognitivo: MMSE (< 18), y otros tests.	Historia de exposición al programa laboral profilaxis para la silicosis con «polvo de Melnyre»	En el análisis de los pares: edad, año de la primera experiencia minera en Ontario y tiempo total de trabajo en las minas subterráneas.	No diferencias en cuanto a trastornos neurodegenerativos. Diferencias significativas en los tests: la proporción de hombres con puntuaciones indicativas de daño fue mayor en los expuestos.
Wetstein et al., 1991 ²⁴ Zurich, Suiza	Transversal	800 residentes de entre 81-85 años que han vivido más de 15 años en dos áreas de Zurich	Medida del estado cognitivo: MMSE, variante de Zurich.	Concentración de Al en agua de bebida en los últimos 15 años.	No diferencias en edad, renta ni nivel educativo entre las dos áreas.	No diferencias de los tests entre las dos áreas (0,1mg/l) vs (0,004mg/l).
Jacquin et al., 1994 ⁸ Estudio Piquid (Gironde y Dordogne, en SO de Francia)	Transversal	3469 individuos = 65 años	Daño cognitivo: Índice de MMSE < 24.	Concentraciones de Al, Ca, F y pH de 72 áreas de distribución de agua de bebida.	Edad, sexo, nivel educativo y ocupación de los participantes	Interacción con pH: OR=1,3(pH 7); OR=0,5(pH 8,5), [Al] 0,1mg/l vs 0,005mg/l
Estudio CSHA, 1994 ⁴ 10 provincias de Canadá	Casos y controles	258 casos de diagnóstico reciente (< 3 años) de Alzheimer y 535 controles	Diagnóstico clínico Alzheimer: DSM-III-R	Evalúan la exposición al aluminio de té, desodorantes y antiácidos con contenido de Al.	Edad, sexo, educación y centro de estudio y de residencia.	Para desodorantes con contenido en Al: OR=481, IC=1,67-13,9. No asociación con antiácidos o té.
Forster et al., 1995 ⁶ y Taylor et al., 1995 ²⁵ Región de salud del Norte de Inglaterra	Casos y controles apareados	109 pares de casos y controles < 65 años.	Diagnóstico clínico de demencia presenil tipo Alzheimer. Índice de MMSE < 25	Exposición al Al de antiácidos, té y del agua de bebida (10 años antes enfermedad) Concentración de Al y Si en el agua de bebida. ²⁵	Edad y sexo Historia familiar.	OR=0,8 IC=0,44-1,49 para individuos expuestos a >= 0,1 mg/l de Al en los últimos 10 años. No hay diferencias significativas entre [Si] y [Al] en los domicilios de casos y controles.

Tabla 2
Estudios epidemiológicos que examinan la asociación entre exposición al aluminio y la enfermedad de Alzheimer (continuación)

AUTORES: AÑO DE PUBLICACIÓN/LUGAR DEL ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN A ESTUDIO	DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	VALORACIÓN DE LA EXPOSICIÓN	VARIABLES DE CONTROL	RESULTADOS
McLaughlan et al; 1996 ²⁶ Ontario, Canadá	Casos y controles	385 casos y 295 controles.	Historia clínica de demencia tipo Alzheimer con confirmación histopatológica.	[Al] en agua de bebida en el momento de la muerte. Exposición al Al en agua de bebida en los últimos 10 años (en 119 casos y 51 controles)	No se indican	OR= 1,7 IC=1,2-2,6 para individuos expuestos a >=0,1 mg/l de Al en el momento de la muerte. OR=2,6 IC=1,2-5,7; para individuos expuestos a >=0,1 mg/l de Al en los últimos 10 años.
Martyn et al; 1997 ¹² 8 regiones de Inglaterra y Gales	Casos y controles	106 casos y 746 controles (99 otras demencias, 226 cáncer cerebro, 441 otros). Varones entre 42-75 años.	Historia clínica enf. Alzheimer y TC.	Estimación exposición a Al y Si en agua de bebida en el periodo de 25 años.	Edad en el momento de TC, centro de diagnóstico y distancia al mismo.	Resultados no significativos: OR=0,51 IC=0,23-1,14; expuestos a >= 0,11 mg/l vs expuestos < 0,015mg/l en los últimos 25 años. Relación inversa entre [Al] y [Si].
Mjösberg et al; 1997 ²⁷ Uppsala, Suecia.	Estudio piloto de casos y controles apareados	13 pares de casos y controles	Diagnóstico clínico enf. Alzheimer: DSM-III-R.	[Al] en biopsias de hueso	Edad, sexo	Contenido de Al en hueso significativamente más alto en los casos que en los controles.
Graves et al; 1998 ²⁸ Seattle, USA	Casos y controles apareados	89 pares de casos y controles	Diagnóstico enf. de Alzheimer mediante el criterio de NINCDS/ADRDA	Exposición laboral a aluminio desde los 16 años.	Edad, sexo, tipo de informador (emparejamiento) y nivel de educación.	OR= 1,46 IC=0,62-3,42
Roberts et al; 1998 ²⁹ Pusan, Sur de Corea.	Casos y controles	Casos: — 8 diagnosticados demencia — 8 tratados con Aludrox — 20 con insuficiencia renal 114 controles sanos y más jóvenes	No se indican los criterios diagnósticos	[Al] en suero de pacientes y controles sanos	No se indican	[Al] en pacientes con demencia es similar a la de los que toman Aludrox y significativamente mayor que en los controles sanos.
Rogers y Simon; 1999 ¹¹ Syracuse, N.Y., EEUU	Casos y controles apareados	23 pares, residentes en una residencia geriátrica, con una media de edad de 73 años.	Diagnóstico enf. de Alzheimer mediante el criterio de NINCDS/ADRDA	Cuestionario para valorar el aluminio en la dieta, desde 5 años antes de la aparición de la enfermedad.	Edad, sexo, entrada al centro geriátrico (emparejamiento), kcal ingeridas, índice de masa corporal, educación e ingesta de vitaminas A, C y E.	Mayor consumo de productos manufacturados con alto contenido en Al en los casos (p=0,025)

Tabla 2
Estudios epidemiológicos que examinan la asociación entre exposición al aluminio y la enfermedad de Alzheimer (conclusión)

AUTORES, AÑO DE PUBLICACIÓN/LUGAR DEL ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN A ESTUDIO	DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	VALORACIÓN DE LA EXPOSICIÓN	VARIABLES DE CONTROL	RESULTADOS
Rondeau et al; 2000 ³⁰ Estudio Paquid (Francia)	Cohorte prospectiva	3777 individuos de = 65 años, 2698 sin demencia. Se siguen durante 8 años, desde 1988. 253 casos incidentes de demencia (182 Alzheimer)	Diagnostificados en dos fases: demencia mediante DSM-III-R y posteriormente diagnóstico mediante el Alzheimer mediante el NINCDS/ADRD.	Estimación exposición a Al y Si en agua de bebida en el periodo de 10 años previos al diagnóstico.	Edad, sexo, nivel de educación, lugar de residencia y consumo de vino.	RR Alzheimer= 2,14, I.C.= [1,21-3,80] distritos con [Al] ≥ 0,1 mg/l vs [Al] < 0,1 mg/l.
Gauthier et al; 2000 ³¹ Québec (Canadá)	Casos y controles apareados	68 parejas de = 70 años.	Diagnóstico en tres fases con un test 3MS de screening (índice = 78), el criterio DSM IV y el criterio de NINCDS/ADRD.	Estimación exposición Al en diferentes formas (total, disuelto, orgánico...) en agua de bebida en el momento del diagnóstico y a lo largo de la vida.	Edad y sexo (emparejamiento). Nivel de educación, casos de demencia familiares en primer grado, presencia de alelos APOE ε4.	Al total: OR=2,11 IC=0,83-4,63 ([Al] ≥ 0,1 mg/l) Al orgánico monomérico* OR= 2,67. I.C.= [1,04-6,90] ambos en el momento de aparición de la enfermedad.
Tyas et al; 2001 ²³ Manitoba, Canadá	Cohorte prospectiva	694 individuos sin demencia, seguidos durante 5 años de los cuales 36 desarrollan enfermedad de Alzheimer.	Diagnostificado en dos fases con un test 3MS de screening índice = 78 y el criterio de NINCDS/ADRD.	Evalúan la exposición al Al por consumo de anticídicos con Al y la ingesta de té.	Edad, sexo y educación.	No encuentran asociación entre el consumo de anticídicos con Al ni con la ingesta de té.

RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza al 95%

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders³³

MIMSE: Mini Mental State Examination³²

NINCDS/ADRD: National Institute of Neurological & Communicative Disorders & Stroke & the Alzheimer's Disease Association

concentración media de aluminio en el agua de bebida excedía de 0,11 mg/l. Este trabajo dio paso a una serie de estudios que pretendían confirmar o rechazar los resultados descritos.

Después de este análisis de comparación geográfica se han empleado distintos tipos de estudios, básicamente de tipo individual. El diseño más utilizado ha sido el de casos y controles, en bastantes ocasiones con emparejamiento para controlar variables influyentes en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, como la edad. Por otro lado, dos estudios longitudinales sobre la demencia en personas mayores (uno en Francia³⁰ y otro en Canadá⁷) han investigado esta asociación.

En la mayoría de estudios el diagnóstico de Alzheimer se ha basado en la clínica de los pacientes. Para ello se han utilizado diferentes criterios de clasificación y diagnóstico de la situación de salud neurológica. En una primera aproximación se suele utilizar una prueba para el examen del estado cognitivo mental, como por ejemplo el *Mini-Mental State Examination*³², que permite detectar a las personas con daño cognitivo. Para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer se han utilizado los criterios DSM-III para la demencia degenerativa primaria³³ y, en los estudios más recientes, los criterios del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Degenerativos de los Estados Unidos (NINCDS/ADRDA)³⁴. En los estudios de Martyn et al^{12,21} el diagnóstico se basa en los resultados de tomografías. Únicamente en el estudio de McLahlan²⁶ se obtiene la confirmación histopatológica a través de un examen histopatológico *postmortem*, aunque este estudio presenta, por otro lado, limitaciones en cuanto al control de posibles variables confusoras, como la edad.

Estudios que evalúan el efecto de la exposición al aluminio a través del agua de bebida

El mayor número de estudios se ha centrado en la exposición al aluminio a través

del agua de bebida^{6,8,12,21,24-26,30,31}. Todos estos trabajos han considerado esta exposición a partir de los datos de las redes de distribución, en el momento del diagnóstico de la enfermedad o valorando la exposición a largo plazo en los 10 o 25 años anteriores al diagnóstico. Como se observa en la tabla 2 algunos de los resultados sugieren una asociación, con un riesgo relativo de alrededor de 2 para las poblaciones con agua de bebida que presenta una concentración de aluminio superior a 0,1 mg/l^{6,8,21,26,30,31}. Tres trabajos, sin embargo, no han encontrado dicha asociación^{12,24,25}.

Se ha descrito una modificación del efecto del aluminio según el pH del agua, con una desaparición de la asociación a pH de 7,3 o mayores⁸. Por otro lado, se ha encontrado que existe una relación inversa entre el contenido de calcio y silicatos en el agua^{29,30} y el riesgo a padecer daño cognitivo⁸. Se ha planteado una posible interacción entre el aluminio y el silicio del agua de bebida y su relación con la enfermedad de Alzheimer, ya que distintos estudios encontraron una relación inversa entre la concentración de estos dos elementos y la enfermedad^{6,12,30}. También se ha descrito una fuerte asociación entre el flúor del agua y la ausencia de daño cognitivo. Los resultados de un estudio de Forbes et al³⁵ sugerían que las personas que viven en lugares donde la concentración de Al es alta y la de flúor baja tienen un riesgo 3 veces mayor a padecer daño cognitivo en comparación que personas que viven donde la concentración de Al es baja y la de flúor es alta.

Los estudios de Birchall³⁶ apoyaban la idea de que la formación de hidroxialuminosilicatos podía bloquear la unión del aluminio a los receptores del epitelio intestinal y que ésta era la causa de la asociación geográfica entre la enfermedad de Alzheimer y el Al. Además este efecto de disminución de la absorción se veía potenciado con el aumento de pH³⁶. Edwardson et al³⁷ comprobaron experimentalmente que el aluminio en presencia de silicatos es incorporado al

torrente circulatorio en menor medida, así como que en presencia de citrato el aluminio aparece en formas químicas más biodisponibles.

Gauthier et al³¹ consideraron las distintas formas solubles en las que aparece el metal en el agua, y encontraron una asociación significativa entre la enfermedad de Alzheimer y el aluminio en forma monomérica orgánica del agua. Estos datos son coherentes con los estudios que afirman que la absorción de aluminio acomplejado con ácidos orgánicos de bajo peso molecular, principalmente citrato, es mayor.

Entre los estudios que abordan la exposición al agua destaca el estudio Paquid^{8,30}. Se trata de un estudio longitudinal en el que se incluyen a 3.777 personas de más de 65 años de 75 municipios del sudeste de Francia. En una primera fase⁸ se llevó a cabo una valoración transversal entre el daño cognitivo y distintos componentes del agua, sin encontrar una asociación clara con las concentraciones de aluminio. Posteriormente³⁰, se siguió en un estudio transversal durante 8 años a los 2.698 individuos en los que se había descartado daño cognitivo. Se identificaron 253 casos incidentes de demencia (182 de enfermedad de Alzheimer) utilizando un protocolo de diagnóstico clínico en dos fases y se relacionó su incidencia con la exposición al aluminio en el agua de bebida. Los resultados mostraron una asociación con demencia (RR 1,99, IC 95%: 1,20-3,28) así como con enfermedad de Alzheimer (RR 2,14, IC 95%: 1,21-3,80) para los sujetos expuestos a una concentración de aluminio mayor de 0,1mg/l. No se encontró, sin embargo, una relación dosis-respuesta.

A pesar de que se conoce que la fuente principal de aluminio son los alimentos, esta exposición ha sido menos estudiada. En un estudio de casos y controles¹¹, los resultados sugerían que el aluminio ingerido en la alimentación se asociaba al riesgo de desarrollar este trastorno neurodegenerativo. Sin embargo, una limitación importante

de este estudio es el poco poder estadístico del mismo, debido al escaso número de participantes y las comparaciones múltiples que rechaza. Además de los artículos originales presentados en la tabla 1 se recuperaron seis cartas con resultados sobre la asociación del aluminio en el agua de bebida y la enfermedad de estudio. Cuatro de estas cartas realizadas por distintos autores a partir de los datos de un estudio longitudinal llevado a cabo en Ontario (Canadá) mostraron resultados que apoyaban la hipótesis inicial de Martyn et al.^{35,38-40}. Asimismo dos de estas cartas evaluaron la relación entre el flúor y la enfermedad de Alzheimer^{35,39} y entre el pH y la enfermedad³⁹. Birchall ha presentado en su carta datos acerca de cómo la biodisponibilidad del Al en el agua varía en función del pH y del contenido en sílice de la misma².

Los estudios que incluyen el té como fuente de exposición no han encontrado asociación, argumentándose que el aluminio contenido en las infusiones de té podría no ser biodisponible^{6,7,11}.

Con respecto al consumo de medicación con contenido de Al, aunque no se trate de datos concluyentes, los estudios indican que la ingesta de grandes cantidades de antiácidos con contenido de aluminio no incrementa el riesgo de padecer Alzheimer^{4,6,7}. Sólo en un estudio de los revisados se encontró una asociación entre la enfermedad y el uso de los antiácidos pero esta relación desaparece cuando se tiene en cuenta el contenido de aluminio de estos antiácidos²².

En un estudio llevado a cabo entre mineros del norte de Ontario²³, donde se había aplicado entre 1944 y 1979 un programa de profilaxis de silicosis con aluminio, se encontraron diferencias significativas en las respuestas a los tests de funciones cognitivas, con mayor proporción de daño entre los mineros expuestos a dicha profilaxis. En este estudio y en otro previo, Echeverría et al⁴¹ plantearon la hipótesis del aluminio a través de la exposición ocupacional. Sin embargo, estudios

llevados a cabo posteriormente no han podido comprobar dicha relación²⁸. Los estudios laborales que asocian la enfermedad a algún tipo de exposición se refieren a fertilizantes, pesticidas y solventes^{4,28}.

Hay estudios que apuntan a que la asociación puede deberse no a una mayor exposición al metal si no a una mayor absorción gastrointestinal del Al a partir de los 75 años de edad o a cambios de permeabilidad de la barrera hematoencefálica^{11,26,29} o al decaimiento de la función renal.

COMENTARIOS

Los estudios epidemiológicos revisados no permiten establecer conclusiones definitivas respecto a la implicación del aluminio en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. A pesar de que en un número importante de estudios se ha encontrado asociación entre la exposición y daño mental, las pruebas existentes no permiten establecer taxativamente la relación causal con la enfermedad de Alzheimer.

Hay distintas consideraciones metodológicas en los estudios en los que se han indagado riesgos asociados a la enfermedad de Alzheimer. Una de ellas es la dificultad del diagnóstico, de la que no es posible tener un diagnóstico seguro hasta después de la defunción. Por ello en muchos estudios epidemiológicos se incluyen todos los casos de demencia o daño cognitivo en lugar de diagnóstico de enfermedad de Alzheimer^{8,29}. Este criterio, sin embargo, hace que el diagnóstico a tratar sea menos específico.

El escaso número de individuos incluidos en el estudio, con el consiguiente bajo poder estadístico que resulta de ello, es otra limitación de estos estudios. Además en algunos se ha pretendido hacer un número importante de comparaciones, según tipo de exposición o grupo de edad de los sujetos. Todo ello ha conducido a resultados inestables o a amplios intervalos de confianza que no permiten extraer conclusiones con fundamento.

Otra limitación importante de estos trabajos es la dificultad de poder valorar la exposición individual al metal. Algunos estudios han evaluado sólo la concentración de aluminio en el agua de consumo en el momento de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad, sin realizar una valoración adecuada del período de latencia entre la exposición y el efecto^{8,21}. Éstos no han dispuesto de registros a lo largo del tiempo de la calidad de las aguas de modo que podría ser una fuente de sesgos asumir la concentración actual de los elementos como la concentración indicadora de la exposición a lo largo del tiempo. Además normalmente se utiliza como variable indicadora de la exposición la concentración total de aluminio del agua, siendo una medida poco adecuada porque incluye formas en disolución que no son biodisponibles³¹.

En general tampoco tienen en cuenta las variaciones interindividuales de ingesta y de metabolismo de absorción del metal vía gastrointestinal y, en los estudios casos-control, la dependencia de la memoria de los participantes es una gran limitación al intentar establecer la exposición.

El diseño del estudio debe contemplar todas las posibles variables confusoras de la etiología de la enfermedad en los afectados, como la edad, el nivel de educación o la inteligencia, la exposición laboral a otros tóxicos y las características genéticas o antecedentes familiares de los individuos. Éstas últimas son variables que en muy pocos casos han sido controladas.

Desde el punto de vista del mecanismo fisiopatológico, la principal discrepancia entre investigadores acerca del aluminio como factor implicado en la etiología de la enfermedad hace referencia a la cuestión de la deposición del metal en el cerebro de pacientes como resultado o como un evento primario en la patología²². Un número importante de las referencias obtenidas en la búsqueda bibliográfica se centraron en estudios de cortes histológicos de pacientes o en estu-

dios *in vitro* sobre la acción del aluminio a nivel molecular y celular, y sobre la composición química de las alteraciones celulares características de la enfermedad. Sus resultados indican que el contenido de aluminio en las placas seniles y en las redes neurofibrilares es mayor que el detectado en tejidos sanos^{18,22,24,27}.

Los estudios toxicológicos *in vitro* y en animales, los casos de demencias por diálisis, los posibles casos de daños cognitivos en individuos expuestos laboralmente al aluminio y los estudios epidemiológicos de exposición al Al de agua de consumo proporcionan pruebas suficientes que indican la neurotoxicidad de este metal y resulta coherente pensar en la posible implicación del aluminio en la etiología de enfermedades neurológicas.

Aunque el aluminio es un metal ubicuo en el ambiente, el aumento de la lluvia ácida en los últimos tiempos ha sido demasiado rápido para que las especies nos adaptemos a este cambio medioambiental. Evolutivamente no estamos adaptados a las grandes concentraciones de Al y a las formas químicas en las que este metal actualmente se distribuye en el ambiente. Puesto que el tiempo en el cual estas concentraciones se han visto incrementadas ha sido muy breve no disponemos de mecanismos enzimáticos capaces de no verse afectados por la presencia de este metal en nuestro organismo.

Por todo lo anterior, algunos trabajos^{20,26,42} sugieren que con las posibles evidencias acerca de la plausibilidad de la hipótesis del aluminio junto a la rápida transformación en cuanto a las condiciones de exposición, se trata de un tema de relevancia desde la perspectiva de la salud pública. Esto sería más importante en los grupos de mayor riesgo para el desarrollo de estas enfermedades, las personas de edad avanzada, recomendando la adopción del principio de precaución.

La Directiva europea establece un valor límite para el aluminio en al agua de bebida

de 200 µg/l⁴³. Este valor está por encima del valor de sospecha de efecto. En España, según el informe nacional de la calidad de las aguas, para el período comprendido entre 1993-1995⁴³, más del 98% de las determinaciones del metal en las aguas han sido conformes con la normativa vigente. Sin embargo, sólo un tercio de las zonas de abastecimiento remitieron información respecto al control del aluminio en ese trienio. En el mismo informe se puntualiza la importancia de su control para evitar su incremento en el agua por encima de los valores permitidos.

Desde esta perspectiva y con la ausencia de pruebas seguras acerca del papel etiológico del aluminio en la enfermedad de Alzheimer, lo más recomendable sería mejorar los sistemas de información para el control de la calidad del agua de bebida con el fin de reducir la cantidad total de aluminio, y de otras sustancias potencialmente tóxicas a las que la población se puede ver expuesta, además de establecer un sistema de vigilancia de su presencia en otros medios como los alimentos, los medicamentos o el ambiente atmosférico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz DG. Is exposure to aluminum a risk factor for the development of Alzheimer disease?—No. Arch Neurol 1998;55(5):737-9.
2. Forbes WF, Hill GB. Is exposure to aluminum a risk factor for the development of Alzheimer disease?—Yes. Arch Neurol 1998; 55(5): 740-1.
3. Yokel RA. The toxicology of aluminum in the brain: a review. Neurotoxicology. 2000; 21(5): 813-28.
4. CSHA study center. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. Neurology 1994; 44(11): 2073-80.
5. Sjogren B, Ljunggren KG, Basun H, Frech W, Nennesmo I. Reappraisal of aluminosis and dementia. Lancet 1999; 354(9189): 1559
6. Forster DP, Newens AJ, Kay DW, Edwardson JA. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. J Epidemiol Community Health 1995; 49(3): 253-8.

7. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol* 2001; 30(3): 590-7.
8. Jacqmin H, Commenges D, Letenneur L, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Components of drinking water and risk of cognitive impairment in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994; 139(1): 48-57.
9. Soni MG, White SM, Flamm WG, Burdock GA. Safety evaluation of dietary aluminum. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 33(1): 66-79.
10. WHO. International programme on chemical safety. Environmental health criteria 194: Aluminium 1997.
11. Rogers MA, Simon DG. A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999; 28(2): 205-9.
12. Martyn CN, Coggon DN, Inskip H, Lacey RF, Young WF. Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997; 8(3): 281-6.
13. Petrela J, Camara VM, Kennedy G, Bouyahi B, Zayed J. Health effects of residential exposure to aluminum plant air pollution. *Arch Environ Health* 2001; 56(5): 456-60.
14. Aluminium and Alzheimer's disease. *Lancet* 1989; 1(8629): 82-3.
15. Klatzo I, Wisniewski H, Streicher E. Experimental production of neurofibrillary degeneration. *J Neuropathol Exp Neuro* 1965; 24: 187-99. En: *Arch Environ Health* 2001; 56(5): 456-60.
16. Terry RD, Pena C. Experimental production of neurofibrillary degeneration. *J Neuropathol Exp Neuro* 1965; 24: 200-10. En: *Arch Environ Health* 2001; 56(5): 456-60.
17. Kraus AS, Forbes WF. Aluminum, fluoride and the prevention of Alzheimer's disease. *Can J Public Health* 1992; 83(2): 97-100.
18. Bjorksten J, Yaeger LL, Wallace T. Control of aluminium ingestion and its relation to longevity. *Int J Vit Nutr Res* 1988; 58: 462-5.
19. Perl DP. Relationship of aluminum to Alzheimer's disease. *Environ Health Perspect* 1985; 63: 149-53.
20. Freitas MB, Brilhante OM, Almeida LM. The importance of water testing for public health in two regions in Rio de Janeiro: a focus on fecal coliforms, nitrates, and aluminum. *Cad Saude Publica* 2001; 17(3): 651-60.
21. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C, Harris EC, Edwardson JA, Lacey RF. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminum in drinking water. *Lancet* 1989; 1(8629): 59-62.
22. Graves AB, White E, Koepsell TD, Reifler BV, van Belle G, Larson EB. The association between aluminum-containing products and Alzheimer's disease. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(1): 35-44.
23. Rifat SL, Eastwood MR, McLachlan DR, Corey PN. Effect of exposure of miners to aluminium powder. *Lancet* 1990; 336(8724): 1162-5.
24. Wettstein A, Aeppli J, Gautschi K, Peters M. Failure to find a relationship between mnemonic skills of octogenarians and aluminum in drinking water. *Int Arch Occup Environ Health* 1991; 63(2): 97-103.
25. Taylor GA, Newens AJ, Edwardson JA, Kay DW, Forster DP. Alzheimer's disease and the relationship between silicon and aluminium in water supplies in northern England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49(3): 323-4.
26. McLachlan DR, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology* 1996; 46(2): 401-5.
27. Mjoberg B, Hellquist E, Mallmin H, Lindh U. Aluminum, Alzheimer's disease and bone fragility. *Acta Orthop Scand*. 1997; 68(6): 511-4.
28. Graves AB, Rosner D, Echeverria D, Mortimer JA, Larson EB. Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occup Environ Med* 1998; 55(9): 627-33.
29. Roberts NB, Clough A, Bellia JP, Kim JY. Increased absorption of aluminium from a normal dietary intake in dementia. *J Inorg Biochem* 1998; 69(3): 171-6.
30. Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2000; 152(1): 59-66.
31. Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D. Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Environ Res* 2000; 84(3): 234-46.
32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-98. En: *Am J Epidemiol* 1994; 139(1): 48-57.

33. American Psychiatric Association Task Force. American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington: 1980. En: J Clin Epidemiol 1990; 43(1): 35-44.
34. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34(7):939-44. En: Occup Environ Med 1998; 55(9): 627-33.
35. Forbes WF, Hayward LM, Agwani N. Dementia, aluminium, and fluoride. Lancet 1991; 338: 1592-3.
36. Birchall JD, Chappell JS. Aluminium, water chemistry, and Alzheimer's disease. Lancet 1989 ;1(8644): 953
37. Edwardson JA, Moore PB, Ferrier IN, Lilley JS, Newton GW, Barker J et al. Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminium. Lancet 1993; 342(8865): 211-2.
38. Neri LC, Hewitt D. Aluminium, Alzheimer's disease, and drinking water. Lancet 1991; 338(8763): 390
39. Forbes WF, McAiney CA. Aluminum and dementia. Lancet 1992; 340(8820): 668-9.
40. Hewitt D. Aetiological heterogeneity of Alzheimer's disease. J Epidemiol Community Health 2000; 54(4): 320
41. Echeverria D, Graves AB, and Holland J. An investigation of factors influencing the neurologic health of Intalco aluminum workers. 1989; BHARC-100/89/9044. En: Occup Environ Med. 1998; 55(9): 627-33.
42. DeVoto E, Yokel RA. The biological speciation and toxicokinetics of aluminum. Environ Health Perspect 1994; 102(11): 940-51.
43. Palau M; Chamorro L. Resultados: Parámetros indicadores de calidad. En: Calidad del Agua de Consumo en España. 1er Informe Nacional, Año 1993/1995. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000. p. 83-84.