

## Papel del plomo en la gota e insuficiencia renal

C. Gómez Alamillo, A. Sánchez Casajús, J. Barrau, E. Huarte, M. Sierra, F. García Labat

### Resumen

La gota raramente desarrolla una insuficiencia renal a menos que existan otros factores predisponentes, habiéndose estimado que el plomo puede ser uno de los agentes que la produzca. Para valorar su efecto, nosotros hemos realizado el test de movilización del plomo con EDTA en 24 pacientes divididos en tres grupos: grupo I, 8 pacientes con gota y sin insuficiencia renal; grupo II, 8 pacientes con gota e insuficiencia renal; grupo III, 8 pacientes con insuficiencia renal sin gota. Se observó una mayor eliminación de plomo en los pacientes con insuficiencia renal y gota que en los incluidos en los otros dos grupos, así como una mayor incidencia de hipertensión arterial.

Creemos por tanto que el test de movilización del plomo puede ser utilizado como prueba orientativa en los enfermos con insuficiencia renal y gota para un diagnóstico de intoxicación plúmbica.

**PALABRAS CLAVE:** Gota. Insuficiencia renal. Plomo. EDTA.

### The role of lead in gout and renal disease

Gout seldom develops chronic renal failure, unless other predisposing factors exist, having estimated that lead may be one of these factors. To assess its effects we carried out the EDTA-test on 24 patients classified into three groups: Group I: 8 patients with gout and without renal insufficiency. Group II: 8 patients with renal insufficiency and gout. Group III: 8 patients with renal insufficiency without gout. We observed a greater lead excretion in the group of patients with renal insufficiency and gout than in the other two groups as well as an increased rate of arterial hypertension.

We conclude that this test may serve as an approach test in patients with renal insufficiency and gout for diagnostic procedure of lead poisoning.

**KEY WORDS:**

Sección Nefrología. Hospital San Millán. Logroño.

### **Introducción**

Desde los trabajos de Yu y Fessel (1-3) se introdujo una controversia en cuanto a la relación de la gota con la insuficiencia renal, indicándose que otros factores asociados serían los responsables de la aparición de dicha insuficiencia renal.

Por otro lado, se conocía desde la época griega la intoxicación plúmbica y más tarde, en 1862, Lanceaux describe la nefropatía producida por el plomo. Wedeen y Emerson (4-6) realizan revisiones sobre la nefropatía plúmbica indicando el valor del test del EDTA para el diagnóstico de la intoxicación por plomo, corroborando los trabajos de Vitale (7), así como demostrando la fuerte asociación en estos pacientes de gota e hipertensión arterial.

Así pues, se piensa que el plomo podría ser el factor etiológico común en los pacientes afectados de gota con insuficiencia renal; en este sentido, Batuman (8) realiza un estudio en pacientes gotosos con el test del EDTA poniendo de manifiesto que el plomo movilizable era mayor en los pacientes gotosos con insuficiencia renal.

Dado que en nuestro medio existe una gran incidencia de gota asociada en un alto número de casos a la presencia de insuficiencia renal, tratamos de comprobar si el plomo es el factor determinante de esta asociación.

Para ello hemos realizado el test de movilización del plomo con EDTA (edetato disódico cálcico), en un grupo de pacientes que presentaba la asociación insuficiencia renal y gota y lo hemos comparado con un grupo con gota sin insuficiencia renal y otro con insuficiencia renal exclusivamente, que serviría como control.

## Material y métodos

El estudio se ha realizado en 24 pacientes (23 varones y 1 mujer) con edades comprendidas entre los 20 y 73 años sin encontrar clara exposición al plomo en ninguno de ellos. A todos se les explicó el motivo del estudio y se obtuvo su consentimiento.

En dichos pacientes se estudió la urea con el método de la ureasa, creatinina con el método del picrato alcalino, proteinuria con el test del sulfosalicílico, B2-microglobulina en sangre y orina por RIA y el plomo en sangre y orina por espectrofotometría de absorción atómica.

Se consideró insuficiencia renal la presencia de creatinina plasmática superior a 1.5 mg%. Para catalogar a los pacientes de gotosos se valoró, al menos, un ataque típico de podagra, corroborado el diagnóstico por un reumatólogo.

Según estos criterios los pacientes fueron divididos en tres grupos. Grupo I: 8 pacientes con gota; Grupo II: 8 pacientes con gota e insuficiencia renal; Grupo III: 8 pacientes con insuficiencia renal. A todos ellos se les realizó el test del EDTA consistente en toma de muestras basales de sangre y orina para la determinación del plomo, considerándose éste como plomo basal; tras ello se administró un gramo intramuscular de EDTA con procaína en dos dosis de 0.5 grs separadas por un intervalo de 12 horas recogiendo la orina de 24 horas durante tres días consecutivos midiéndose el plomo de las 72 horas, al que llamamos plomo final. Se consideraron patológicos valores de plomo en sangre superiores a 40 mcg/ml y de plomo final, mayor de 600 mcg/72 horas.

El método estadístico utilizado fue el de comparación de medias por la prueba de Newman-Keuls, test exacto de Fisher para correlación de datos cualitativos y análisis de regresión lineal.

## Resultados

En el Cuadro I exponemos las medias de los valores encontrados en cada uno de los tres grupos y el número de hipertensos encontrados, presentando su posible significación estadística ( $p < 0.05$  en caso positivo).

El plomo en sangre fue ligeramente más elevado en los pacientes del grupo II, así como el plomo basal, sin alcanzar en los dos casos diferencia significativa con el resto de los grupos. El plomo final se encontró más elevado en el grupo con insuficiencia renal y gota con diferencia significativa respecto a los otros dos grupos ( $p < 0.05$ ). La b2-microglobulina en sangre fue más elevada en los grupos con insuficiencia renal siendo la más alta la del grupo III, alcanzando significación estadística ( $p < 0.01$ ). En orina, la excreción era menor en los grupos con insuficiencia

renal sin alcanzar diferencia significativa. Con respecto al ácido úrico las medias fueron similares en los tres grupos. En cuanto a los valores de creatinina plasmática y proteinuria no mostraron diferencia comparados los grupos con insuficiencia renal, por lo que el grupo III podría ser considerado como grupo control.

### CUADRO I

Valores hallados en cada uno de los grupos, mostrando si son estadísticamente significativos.

VARIABLE	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	
Pbs (mcg%)	17,4	20,2	15,8	NS
Pbo basal (mcg/24 h)	18,3	22,6	13,7	NS
Pbp final (mcg/72 h)	339,5	1527,0	539,0	*
B2 mic.s. (ug/l)	1491,7	1841,7	9375,0	*
B2 mic.o. (ug/l)	26349,3	14195,7	10347,5	NS
Ac. úrico s. (mg%)	6,6	5,6	7,5	NS
Cr. s. (mmol/l)	93,9	416,5	424,3	*
Prot. o. (gr/24 h)	0,02	1,8	1,9	*

\* (Significación esdt.). NS (no significación est.)

En cuanto a la hipertensión arterial, se encontró presente en dos pacientes del grupo I (25 %), en 6 del grupo II (75 %) y en 3 del grupo III (37.5 %), alcanzando diferencia significativa ( $p < 0.05$ ).

Considerando los valores de plomo final como valores cualitativos, es decir, intoxicación presente cuando el plomo final era superior a 600 mg/72 horas y ausente en caso de ser inferior a dicha cifra, encontramos diferencia significativa entre los grupos I y II ( $p < 0.03$ ) y entre los grupos II y III ( $p < 0.0006$ ), no así entre los grupos I y III ( $p < 0.14$ ). Fig. 1.

Existía una correlación lineal entre la creatinina y el plomo movilizable tras el test del EDTA (plomo final) en los 24 pacientes ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.02$  al 80 %) (Fig. 2). Se observó correlación entre la proteinuria y el grado de insuficiencia renal en el grupo total de pacientes ( $r = 0.79$ ,  $p < 0.003$ ) (Fig. 3). No se obtuvo correlación entre la proteinuria y la B2-microglobulina en orina en los 24 pacientes; sin embargo, estudiando esta misma correlación en el grupo II, si fue significativa ( $r = 0.78$ ,  $p < 0.001$ ) (Fig. 4), siendo la correlación en el grupo III negativa ( $r = 0.69$ ) Fig. 5.

La correlación de la B2-microglobulina en sangre y orina fue significativa tanto en el grupo II ( $p < 0.1$ ) como en el grupo III ( $p < 0.05$ ). No existió correlación entre la creatinina plasmática y el plomo basal ni entre la creatinina y el plomo plasmático cuando se estudió en el conjunto de pacientes.

En el grupo II no se apreció correlación entre el plomo final y la B2-microglobulina en orina ni entre el plomo basal y la B2-microglobulina urinaria, así como tampoco entre el plomo final y la proteinuria.

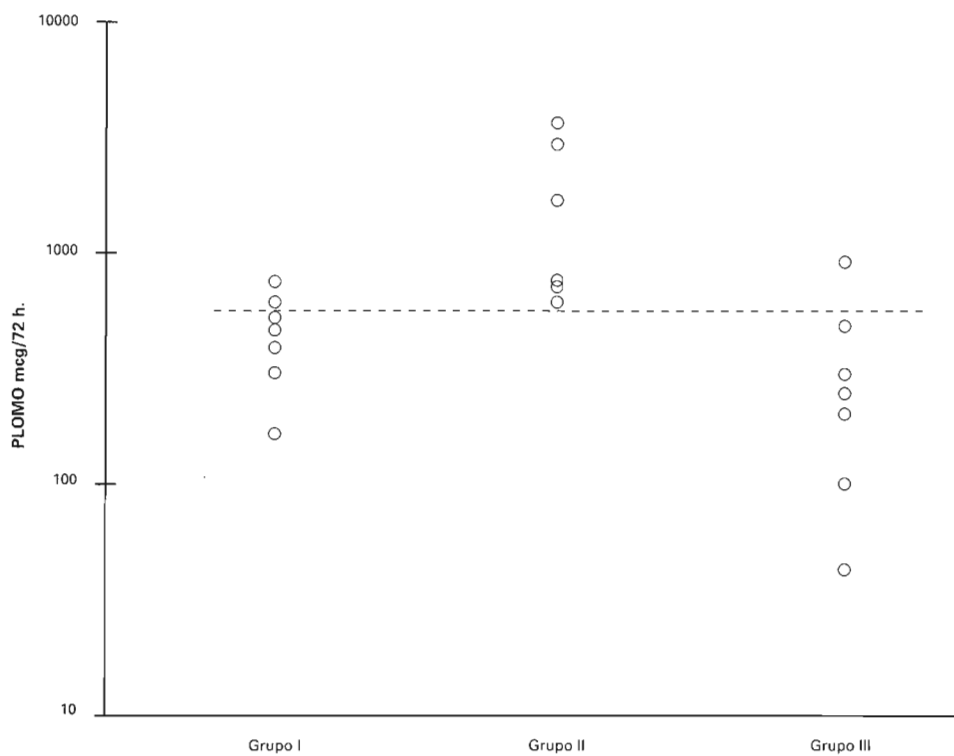


Fig.1. Valor del plomo urinario final tras el EDTA en los tres grupos. El valor normal se sitúa por debajo de 600 mcg/72 h.

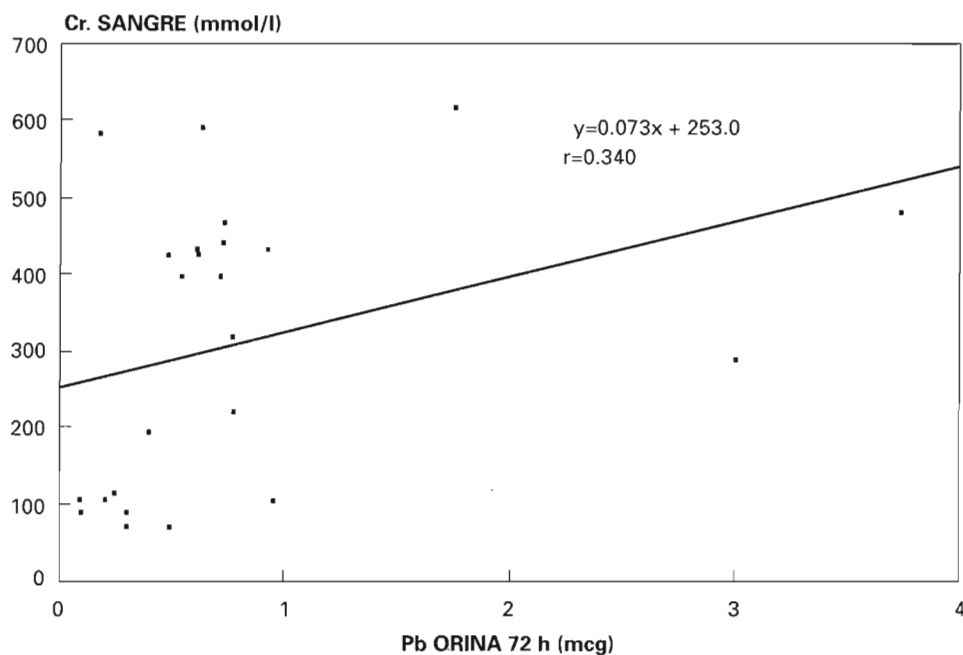


Fig.2. Relación lineal entre creatinina plasmática y excreción urinaria de plomo final en los 24 pacientes.

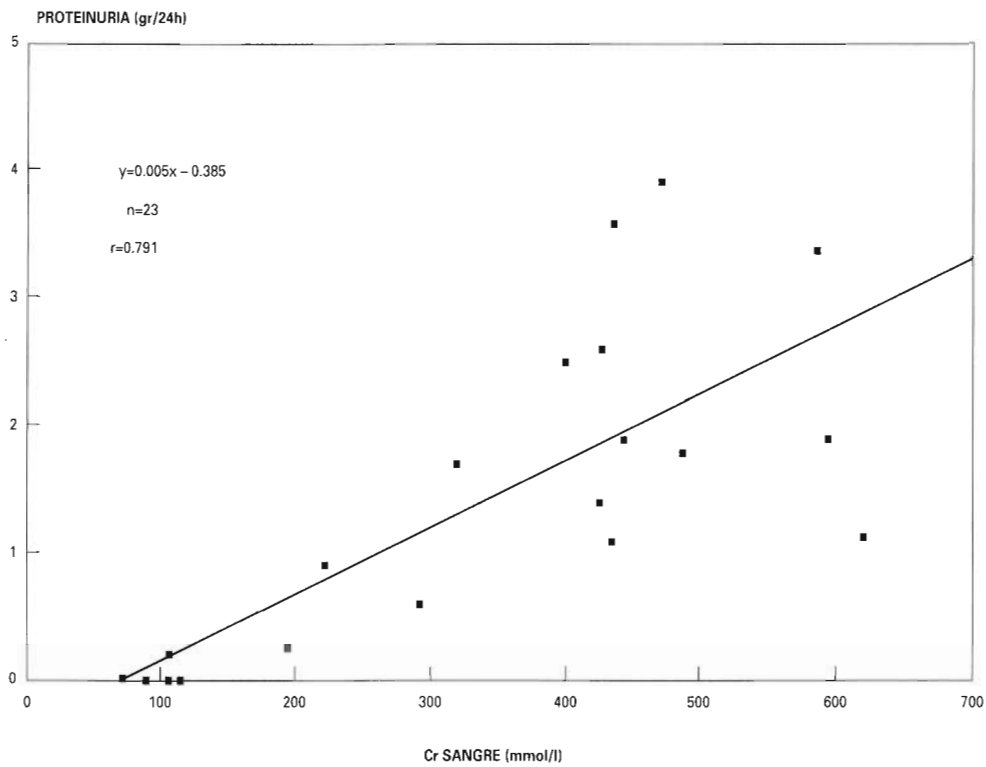


Fig.3. Relación entre creatinina plasmática y proteinuria en el total de pacientes.

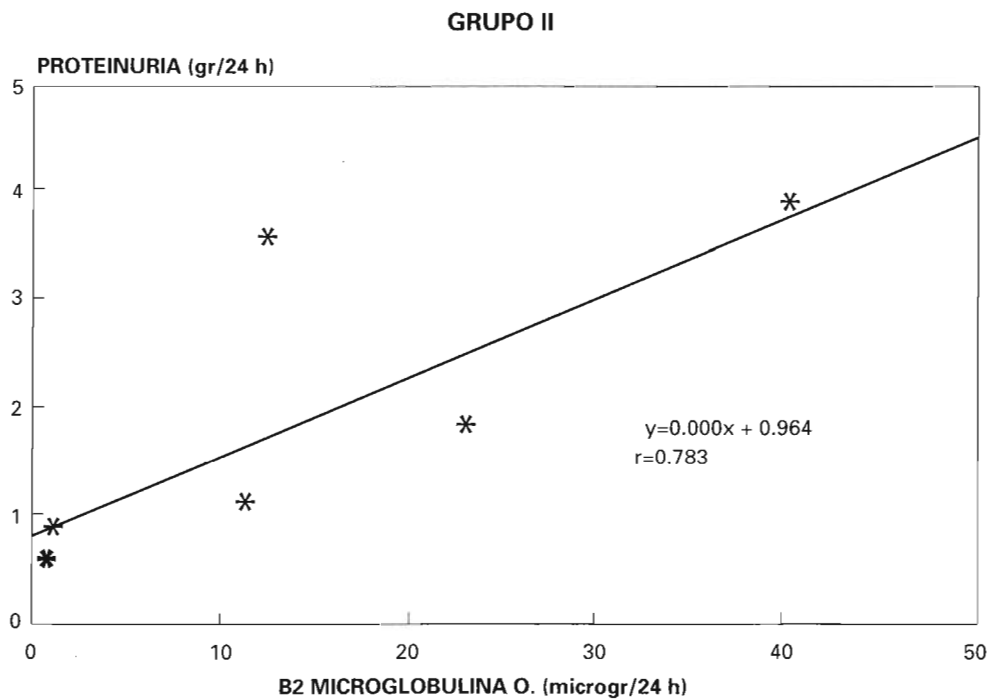


Fig.4. Relación entre proteinuria y B2-microglobulina urinaria en el grupo de pacientes con Gota e Insuficiencia Renal.

### GRUPO III

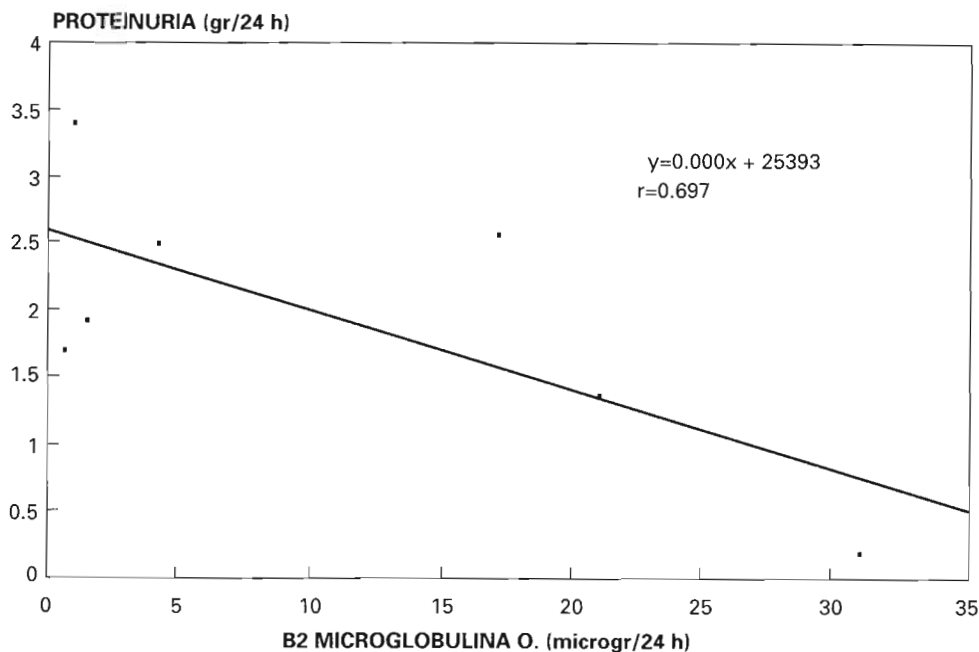


Fig.5. Relación entre proteinuria y B2-microglobulina urinaria en el grupo de pacientes con Insuficiencia Renal sin Gota.

### Discusión

Existe actualmente una corriente de opinión en cuanto a que la gota acompañada de insuficiencia renal puede ser expresión de una intoxicación crónica subyacente de plomo (4-6, 9, 10) pero había dificultades diagnósticas en los casos de exposición crónica al plomo para detectar dicha posibilidad hasta que se desarrolló el test de EDTA para movilizar el plomo acumulado en el organismo. Estudios posteriores con este método demostraron que la incidencia de intoxicación plúmbica era mayor de la que se creía (5, 6, 9), considerándose pues este test como un método eficaz y precoz en el diagnóstico de este proceso. Batuman (8) y otros (11, 12) han establecido una correlación entre la gota con afectación renal y los niveles de plomo urinarios tras el test del EDTA.

Nosotros hemos encontrado que el plomo en sangre no es buen indicador de intoxicación, ya que en todos los pacientes fue inferior a 40 mcg/ml. En cuanto al plomo basal tampoco alcanzó valores patológicos en ningún caso. Sin embargo el plomo final lo encontramos significativamente más elevado en el grupo de pacientes con gota e insuficiencia renal, diferencia que se mantiene comparándola con el plomo final del grupo con insuficiencia renal con valores similares de función renal medido por la creatinina plasmática.

El hecho de encontrar a un paciente con insuficiencia renal y plomo final de más de 600 mcg/72 horas

podría deberse a haber sido erróneamente diagnosticado de insuficiencia renal de distinta etiología y ser realmente una nefropatía por plomo, caso difícil de valorar ya que ningún paciente refería contacto laboral con el plomo. Hemos encontrado una fuerte correlación entre el plomo final superior a 600 mcg/72 horas y la asociación gota más insuficiencia renal, indicando que en este grupo el plomo es un factor etiológico o de riesgo muy importante. Hay tres casos de gota sin insuficiencia renal y con plomo final mayor de 600 mcg/72 horas, pudiendo aventurar que en estos pacientes el riesgo de desarrollar insuficiencia renal sería mayor que en el resto del grupo.

A pesar de que consideramos más exacta la determinación del plomo urinario tras el test del EDTA considerado como exceso de excreción del plomo, tal como lo expone Craswell (13), pensamos que la excreción diferida de plomo en presencia de insuficiencia renal queda suficientemente obviada por la colección de orina durante durante tres días consecutivos; en nuestro caso además, tenemos el grupo de pacientes con insuficiencia renal de grado similar y sin gota (grupo control), el cual elimina menos plomo. En base al test del EDTA, otros autores (5, 9) han preconizado el tratamiento a largo plazo con este quelante encontrándose cierta regresión en el grado de insuficiencia renal.

Al igual que Batuman (14) hemos encontrado una mayor incidencia de hipertensión arterial en el grupo de pacientes con gota e insuficiencia renal que es el

que presenta el nivel de plomo final más elevado, por lo que pensamos en la posibilidad de que el plomo sea un factor etiológico de dicha hipertensión arterial, si bien nuestra población es pequeña para sacar conclusiones válidas en este sentido; otros autores (15) no han corroborado este hecho.

El valor del ácido úrico plasmático consideramos está artefactado por el hecho de que la mayoría de los pacientes gotosos estaban en tratamiento con alopurinol. No hemos encontrado ningún caso de síndrome de Fanconi descrito en la nefropatía por plomo (6, 16). Una mención de interés merece el estudio de la proteinuria en nuestros pacientes con presunta nefropatía por plomo (grupo II), que es de similar rango a la del grupo de pacientes con insuficiencia renal de otras etiologías. Se ha descrito clásicamente en la nefropatía por plomo un daño intersticial (5, 17), encontrándose en algunos casos depósitos de inmunoglobulinas tanto en la membrana basal glomerular como en la tubular aduciéndose la posibilidad de la presencia de un mecanismo inmunológico mediado por el plomo. Así pues, podríamos achacar la proteinuria vista en nuestros pacientes a estos hechos, pero un dato de interés en nuestro caso es la relación encontrada entre la B2-microglobulina urinaria y la proteinuria en el grupo II, considerado el portador de la posible nefropatía por plomo, relación que no se da en el grupo III, a pesar de que la correlación entre la B2-microglobulina en sangre y orina es similar en los dos grupos, con la reserva de ser un grupo reducido de pacientes y el hecho de que otros autores no han encontrado esta correlación (8, 18) sugerimos que la proteinuria en el caso del grupo con intoxicación con plomo, podría ser expresión del daño tubular manifestado por la mayor excreción de B2-microglobulina.

Concluimos pues en que se confirma que la asociación de gota e insuficiencia renal se acompañan de una mayor excreción de plomo urinario tras el test del EDTA, indicando un papel etiológico de éste en la aparición de la insuficiencia renal. El plomo podría jugar un papel en la mayor incidencia de hipertensión arterial encontrada en el grupo II. Pensamos que la correlación entre B2-microglobulina urinaria y proteinuria existente en el grupo II podría ser expresión del daño tubular presente en la nefropatía por el plomo. Finalmente el test del EDTA es útil para el diagnóstico de la intoxicación plúmbica crónica, pudiendo ser

la base para indicar un tratamiento con este quelante en dichos casos.

## Bibliografía

1. Yü TF, Berger L, Dorp DJ, Smith H. Renal function in gout. V. Factors influencing the renal hemodynamics. *Am J Med* 1979; 67: 766-71.
2. Yü TF, Berger L. Alteraciones de la función renal en la gota. Su asociación con la enfermedad vascular hipertensiva y con la nefropatía intrínseca. *AM J Med (Ed esp)* 1982; 15: 43-7.
3. Fessel WI. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1979; 67: 74-82.
4. Wedeen RP, Maesaka JK, Weiner B. Occupational lead nephropathy. *Am J Med* 1975; 59: 630-41.
5. Wedden RP, Mallik DK, Batuman V. Detection and treatment of occupational lead nephropathy. *Archs Int Med* 1979; 139: 53-7.
6. Emmerson BT. Chronic lead nephropathy. *Kidney Int* 1973; 4: 1-5.
7. Vitale LE, Joselow MM, Wedeen LP et al. Bilod lead: An inadequate measure of occupational exposure. *J.O.M.* 1975; 17: 155-6.
8. Batuman V, Maesaka JK, Haddad B, Tepper E, Landy E, Wedeen RP. The role of lead in gout nephropathy. *New Eng J Med* 1981; 304,9: 520-3.
9. Bennet WM. En: *Nephrology forum: Lead nephropathy* Ed. Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE. *Kidney Int* 1985; 28: 220-20.
10. Wedden RP. En: *In deep review: occupational renal disease.* *Am J of Kidney Dis* 1984; 3: 241-57.
11. Colleoni N, D'Americo G. Chronic lead accumulation as a possible cause of renal failure in gouty patients. *Nephron* 1986; 44: 164-66.
12. Rodriguez A, Tovar JL, Ferrer E, Piera L. Complicaciones nefrológicas de la intoxicación por plomo. *Med Clin* 1984; 83,4: 164-66.
13. Craswell PW, Price J, Boyle PD et al. Chronic renal failure with gout: A marker of chronic lead poisoning. *Kidney Int* 1984; 26: 319-23.
14. Batuman V, Landy E, Maesaka JK, Wedeen RP. Contribution of lead to hypertension with renal impairment. *N Engl J Med* 1983; 309: 17-21.
15. Osterloh JD, Selby JV, Bernard BP et al. Body burdens of lead in hypertensive nephropathy. *Arch Environ Health* 1989; 44: 304-10.
16. Porter GA, Bennet WM. Toxic nephropathies. En *Brenner BM, Rector FC. The Kidney* Filadelfia WB. Saunders co. 1981; 2076-7.
17. Goyer RA. Mechanism of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 1989; 46 (1-3): 153-62.
18. Hong CD, Hanenson IB, Lerner S, Hammond PB, Pesce AJ, Pollak VE. Occupational exposure to lead: Effects on renal function. *Kidney Int* 1980; 18: 489-94.