

11262

13

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE MAESTRIAS Y DOCTORADO EN
CIENCIAS MEDICAS DE LA SALUD Y ODONTOLOGIAS



PREVALENCIA DE NIVELES ALTOS DE PLOMO OSEO EN PACIENTES CON GOTA Y NEFROPATIA

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MEDICAS

PRESENTA:
DRA. SILVIA GUZMAN VAZQUEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRIAS Y
DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS,
DE LA SALUD Y ODONTOLOGICAS.**

FACULTAD DE MEDICINA

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PUBLICA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BRIMEX III**

**PREVALENCIA DE NIVELES ALTOS DE PLOMO OSEO EN PACIENTES
CON GOTA Y NEFROPATIA**

**NIVELES DE PLOMO (Pb) OSEO DETERMINADO MEDIANTE FLUORESCENCIA
DE RAYOS X (XRF) EN PACIENTES CON GOTA Y SU ASOCIACION CON
NEFROPATIA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRIA EN
CIENCIAS MEDICAS QUE PRESENTA:**

**ALUMNA:
DRA. SILVIA GUZMAN VAZQUEZ**

**TUTOR
DRA EN C. M NORA JANITZIA VAZQUEZ- MELLADO CERVANTES**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS
DR. EN EPIDEMIOLOGIA MAURICIO HERNANDEZ AVILA, INSP
M. EN C.DE SALUD AMBIENTAL PAULINA FARIAS SERRA**

SEPTIEMBRE 2001

	Página
I. Introducción	2
II. Justificación y planteamiento del problema	6
III. Hipótesis	7
IV. Objetivos	7
V. Diseño del estudio	7
VI. Sujetos y método	7
VII. Análisis estadístico	9
VIII. Resultados	10
IX. Discusión	17
X. Anexos	
Definición de variables	21
Carta informativa	24
Hoja de recolección de datos	25
Instrumento de nivel socioeconómico	26
Cuestionario de exposición a plomo	27
Técnicas de laboratorio	
Absorción atómica	28
Espectrofluorometría de rayos x	33
Depuración de creatinina	34
XI. Bibliografía	36

I. Introducción

La gota primaria es un grupo heterogéneo de enfermedades encontrado exclusivamente en el hombre que se caracteriza por a) un incremento en los niveles séricos de urato; b) ataques recurrentes de un tipo característico de artritis aguda, en la cual se pueden identificar cristales de urato monosódico monohidratado (UMS) en los leucocitos del líquido sinovial; c) depósitos de UMS principalmente alrededor de las articulaciones (tofós); d) enfermedad renal que involucra túbulos, glomérulos y tejido intersticial y e) urolitiasis por ácido úrico.¹⁻²

La incidencia en la población general varía de 0.20 - 0.35/mil al año, la prevalencia es de 2-2.6/mil, aumenta sustancialmente con la edad y el incremento de niveles séricos de ácido úrico.³

Durante su evolución, de acuerdo con lo reportado por García y cols⁴ más del 90% de los pacientes con gota cursan con al menos un trastorno metabólico asociado como: obesidad, hiperlipidemia, hipertensión arterial sistémica (HTAS) y diabetes mellitus⁴

Diversos autores han demostrado que si bien estas entidades asociadas son determinantes de la función renal de estos pacientes, aquellos con gota únicamente, cursan con deterioro de la función renal al compararlos con sujetos sanos pareados por edad y sexo⁵⁻¹⁰.

Actualmente, existe gran controversia sobre la existencia real de la nefropatía por UMS, fundamentalmente por la gran cantidad de enfermedades agregadas en los pacientes estudiados, la falta de correlación entre el daño articular y el renal, y la influencia de factores externos que han sido heterogéneos en los estudios publicados¹¹⁻¹⁴

La controversia sobre la existencia real de nefropatía gotosa "pura" ha hecho pensar a diversos autores que otros factores, probablemente ambientales como el plomo (Pb) podrían influir en la nefropatía que se encuentra en pacientes con gota, particularmente en aquellos de menor nivel socioeconómico.¹⁵⁻¹⁶

La gota saturnina constituye una manifestación más de la exposición tóxica al Pb, al compararla con la primaria tiene características diferentes: a) Niveles más altos de ácido úrico sérico, b) Menor excreción de ácido úrico, c) Mayor afección de la articulación de la rodilla, d) Cuadros poliarticulares, e) Ataques agudos de menor intensidad, f) Rara asociación con litiasis g) Nefropatía temprana¹⁶ y habitualmente no hay antecedente familiar, se relaciona con manifestaciones en SNC, periférico, gastrointestinal y daño renal (saturnismo), la exposición conocida o demostrada al metal es requisito indispensable para su diagnóstico.¹⁷

A la fecha se han utilizado las siguientes pruebas para demostrar la exposición previa: a) ALA-D en sangre <80U, b) Pb en sangre <80 ug/100 mL, c) Excreción basal en orina > 80 ug/24 h, d) ALA-D urinaria >600 ug/100 mL, e) Excreción urinaria >650 ug/24 h después de

1g de EDTA IV. f) y fluorescencia de rayos x (XRF) en hueso corto, cuyo problema principal era que no es el mejor sitio para la determinación del metal¹⁷.

Los efectos de la exposición al Pb varían conforme se alcanzan niveles persistentemente altos o bien niveles altos de manera aguda y la evidencia sugiere que la exposición crónica al Pb a niveles sub tóxicos en humanos, precede a desenlaces clínicos como son anemia, nefropatía, problemas de la reproducción y ha sido relacionada en la patogénesis de algunas enfermedades crónico degenerativas como HTAS, nefroesclerosis, gota y nefropatía gotosa.¹⁸

¹⁹ La cual es diferente de los efectos tóxicos agudos del saturnismo con cuadros claramente definidos. (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Síntomas asociados a diferentes niveles de exposición a Pb y su correlación con diferentes pruebas de determinación del metal en sangre y hueso.

Nivel de exposición	Fuente	Síntomas	Pb en sangre µg/dL	Prueba EDTA µg/ 3d	Pb. Tibia µg/g	Relación Pb/Ca
Bajo Continuo	Agua Alimentos Aire Aceites	↓ IQ Neuropatía Bajo peso HTAS Reproducción Crecimiento neonatal	<20	<600	<20	<160
Moderado Ocasional Intermitente	Pinturas Juguetes	HTAS Nefritis Intersticial. Gota Gastrointestinal	20-50	600-1000	20-60	160-600
Alto Persistente	Laboral Cerámica Pinturas Pica	Cólicos Neuropatía Encefalopatía Anemia HTA prerenal	>50	>1000	>60	>600
Masiva Aguda	Pica Cerámica Pinturas	Transitorio: HTA S. Fanconi Cólicos Neuropatía Encefalopatía Anemia HTA prerenal	>100	>1000	??	??

Tomado de Nolan C.V. Shaikh Z.A. Lead nephrotoxicity and associated disorders: Biochemical mechanisms. Toxicology, 1992; 73:127-146.

La nefropatía secundaria a intoxicación por Pb se describió también en Queensland, Australia durante una epidemia en personas que vivían en casas de madera pintadas con pinturas con gran contenido de este metal y, en Estados Unidos a principios del siglo pasado por consumo de bebidas alcohólicas particularmente whisky adulterado, destilado ilegalmente.²⁰⁻²²

En 1975 Wedeen y cols, demostraron nefropatía en trabajadores de la industria de Pb, los cuales cursaban asintomáticos y propusieron que esta entidad es más frecuente de lo que se creía.²³⁻²⁴

De acuerdo a Goyer²⁵ los efectos renales de la exposición al Pb. pueden ocurrir como sigue: 1) La fase de *exposición aguda*, caracterizada por disfunción tubular, un cuadro de anemia parecido al Síndrome de Fanconi, que consiste en fosfaturia, glucosuria, y aminoaciduria acompañada de hipofosfatemia, hiperuricemia y nefritis intersticial, durante esta etapa se desarrollan los cuerpos de inclusión descritos. 2) la *exposición crónica*, se caracteriza por atrofia tubular progresiva y fibrosis intersticial, hay una disminución de los cuerpos de inclusión y la filtración glomerular se encuentra disminuida y eventualmente progresa hasta la falla renal crónica. Los seguimientos a largo plazo en las poblaciones que padecieron las epidemias de Queensland, tienen factores confusores que no permiten concluir una dirección causal bien establecida para muchos desenlaces.

El Pb causa disfunción tubular proximal y origina disminución en la secreción de uratos a ese nivel, histológicamente se caracteriza por depósitos en los segmentos S3 de los túbulos proximales sin evidencias de daño glomerular primario, aunque si secundario. En los túbulos afectados se han descrito cuerpos de inclusión intranucleares, eosinofílicos también cursan con disminución en el número, distorsión en la morfología de las mitocondrias y engrosamiento de la membrana basal.²⁵

A pesar de la asociación entre niveles altos de Pb, gota e insuficiencia renal crónica (IRC), algunos consideran que el acúmulo de Pb es una condición asociada y es posible que no tenga un papel patogénico *per se*. Es difícil saber si estos pacientes cursan con gota primaria y que en forma adicional tiene cantidades altas de Pb en hueso o si cursan con gota saturnina.²⁶

Según Wadeen²⁴, hay al menos tres razones por las que es difícil establecer claramente la nefropatía asociada a Pb incluso en pacientes expuestos por cuestiones laborales: a) La proteinuria, el primer síntoma de disfunción renal esta ausente en las etapas iniciales de la nefritis intersticial. b) El diagnóstico de intoxicación por Pb se basa en la determinación de Pb en sangre, lo cual no es un buen parámetro de exposición constante o en el pasado y c) los detalles histopatológicos de la nefritis intersticial pueden ser confundidos con cambios que sugieren pielonefritis y daño causado por agentes bacterianos. Bernard²⁷ and Lauwerys²⁸ en 1989, concluyen que la nefropatía por Pb ocurre como un proceso insidioso y progresivo, caracterizado por la ausencia de proteinuria, albuminuria y deficit en la capacidad de concentración urinaria en las fases tempranas, la dificultad para la identificación de marcadores tempranos de la nefropatía por Pb esta dada por múltiples circunstancias: no

existe o no se ha identificado una relación dosis-respuesta, las proteínas relacionadas con daño tubular $U\alpha_1$ m (microglobulina urinaria α_1) y $U\beta_2$ m (microglobulina urinaria β_2), son muy sensibles a los cambios de pH urinario, y tienen reabsorción tubular elevada.²⁷

No es fácil determinar el papel de la HTAS ya que, por un lado es la entidad más frecuentemente asociada a gota y por otro, se ha establecido en estudios hechos incluso en población general la correlación positiva entre niveles de Pb y cifras de tensión arterial, además se sabe que el Pb también interfiere con el manejo de sodio por el túbulo proximal.²⁹

Se ha estudiado la asociación entre exposición subtóxica crónica con desenlaces relacionados a enfermedades crónicas, según demostró Staessen en un estudio realizado en Bélgica³⁰ la población general de áreas urbanas cursa con grados variables de exposición e intoxicación por Pb con trastornos en la función renal a diferencia de poblaciones rurales, por lo que en últimos años se ha dado gran importancia a la concentración atmosférica de partículas de Pb relacionadas con las concentraciones séricas y del depósito óseo del metal, encontrando una correlación clara entre la concentración atmosférica y la cantidad detectada en el hueso, actualmente se sabe que la vida media de este depósito oscila entre 9 -19 años, y se ha relacionado con desenlaces como nefrotatía o HTAS.³¹⁻³²

En la Ciudad de México existen al menos 2 fuentes principales de Pb atmosférico, en la zona metropolitana el uso de gasolina con contenido de Pb, ha contribuido ampliamente a la contaminación ambiental por este metal, por otro lado las condiciones climáticas del Valle de México no ayudan a lograr la dispersión del Pb en el aire, por lo que este tiende a sedimentarse y a contaminar agua y tierra. Se sabe que por cada incremento de $1 \mu/m^3$ de Pb atmosférico en promedio eleva $5-6 \mu/dL$ el nivel de Pb en sangre de un niño, y el uso de Pb para la elaboración artesanal de cerámica de barro vidriado (CBV), que se utiliza para la preparación, traslado y almacenamiento de alimentos es una fuente importante de contaminación, se ha demostrado en estudios realizados por la unidad de investigación Brimex anexa al hospital ABC, dependiente del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) que las sustancias con pH bajo (como la mayoría de las empleadas en la cocina mexicana) tienden a liberar más Pb de los recipientes que las contienen así como también influye el tiempo de almacenamiento en los mismos, se sabe que es el principal determinante de los niveles de Pb en sangre en sujetos del Valle de México ($p < 0.005$), lo fue para los niños en cuyas casa cocinaban con CBV alcanzando niveles de $18.8 \mu/dL$ con $p = 0.02$.³²⁻³³

De manera general, la hiperuricemia es universal en los pacientes con IRC³⁴, la gota en este tipo de pacientes es rara exepcto cuando la causa de la nefropatía es intoxicación saturnina, por los datos en la literatura es posible suponer que puede existir un subgrupo de pacientes

en los que coexistan situaciones de susceptibilidad para gota y factores como el Pb que modifiquen la presentación clínica del cuadro primario.

II. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A partir de 1981, en diversos estudios^{35 43} se ha descrito que en los pacientes con gota e IRC se encuentran mayores cantidades de Pb al compararlos con pacientes con gota sin IRC y con pacientes con IRC por otras causas.

Dichos estudios comparten varias características:

1. El número de pacientes con gota e IRC estudiados varían entre 12 y 27.
2. Los grupos control han estado formados por pacientes con gota sin IRC, pacientes con IRC por otras causas y/o sanos.
3. La prueba más utilizada para detectar acúmulo de Pb es la de movilización de EDTA, en algunos aunado a determinaciones en sangre y en uno de ellos con XRF en falanges, que los mismos autores comentan no es el el sitio más adecuado para dicho estudio.
4. Al analizar la fuente de exposición, únicamente se refieren al antecedente laboral en la industria de Pb, consumo de alcohol adulterado o en epidemias tóxicas. En ningún caso se habla de otro tipo de exposición.
5. En esos mismos estudios y otros, se ha descartado que la causa del acúmulo de Pb sea la IRC, ya que no se encuentran acúmulos mayores de Pb en sujetos con IRC por otras causas.⁴²
6. En algunos casos, la cantidad de Pb movilizable correlaciona significativamente con los valores de creatinina sérica y en uno con el filtrado glomerular.

En la clínica de gota del servicio de Reumatología del Hospital General de México, se ha encontrado que más del 90% son de sexo masculino con edad promedio de 53.0 ± 12.2 años y tiempo de evolución promedio de 11.7 ± 8.08 años. Al momento de su primer visita, el 48% de ellos tiene gota tofácea, el 40% cursan con HTAS y el 60% grados variables de daño renal, determinado como disminución en la depuración de creatinina (mL/min).⁴

Un gran porcentaje de los pacientes que acuden al Hospital son comerciantes ambulantes, choferes, artesanos, mecánicos automotrices y electricistas en todos los cuales, su ocupación podría asociarse a intoxicación crónica por Pb, dado que cuentan con exposición ambiental y otras fuentes de Pb como la preparación y conservación de alimentos en CBV tan frecuente en nuestro país.⁴

Debido a lo anterior, planteamos la posibilidad de evaluar la relación entre los niveles de Pb óseo con la disminución del filtrado glomerular determinado por depuración de creatinina

asociada o no a HTAS en pacientes con gota. Lo cual podría tener implicaciones de intervención con el uso de quelantes.

III. HIPOTESIS

1. Los niveles de Pb en sangre y hueso correlacionan inversamente con la depuración de creatinina en pacientes con gota de la consulta externa de Reumatología en el Hospital General de México.

IV. OBJETIVOS.

1. Determinar los niveles de Pb en sangre y hueso en pacientes con gota de la consulta externa de Reumatología en el Hospital General de México
2. Determinar la relación entre los niveles de Pb óseo y en sangre con la depuración de creatinina, expresada en mililitros/minuto, en estos pacientes.

V. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio transversal analítico.

VI. SUJETOS Y METODOS.

Se invitó a participar en el estudio a 100 pacientes consecutivos, que acudieron en el período comprendido entre diciembre de 1998 a enero de 2000, a su consulta habitual a la Clínica de gota del servicio de Reumatología del Hospital General de México. Solamente uno de ellos no aceptó, a todos se les entregó la carta informativa que se encuentra en el anexo II. Los 99 pacientes restantes firmaron la carta informativa que se muestra en el anexo I. Todos fueron del sexo masculino y cumplían con los criterios de la Asociación Americana de Reumatología

⁴⁴

Se recabaron los siguientes datos:

- **Datos Demográficos:** Edad, escolaridad, lugar de residencia, ocupación, inicio de la vida laboral, nivel socio económico⁴⁵.
- **Estado general de salud:** Especialmente antecedente de tabaquismo, etilismo, uso previo de esteroides y enfermedades concomitantes.
- **Características propias de la enfermedad:** Número de articulaciones, inflamadas, dolorosas y limitadas al movimiento, la presencia, número de tofos, presencia de tofos intradérmicos, capacidad funcional mediante HAQ-Di⁴⁶ y tratamiento actual.
- **Estudios de laboratorio y gabinete** que incluyeron: Química sanguínea (Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico), perfil de lípidos (Triglicéridos, Colesterol, HDL, LDL, VLDL),

depuración de creatinina y ácido úrico en orina de 24 h. Todas ellas se realizaron en el Laboratorio de Estudios Especiales del Hospital General de México a través de las técnicas convencionales de laboratorio. Proyecciones radiográficas antero-posterior y oblicuas de las articulaciones afectadas.

- **Cuestionario de exposición a Pb:** Se aplicó en el Centro de Investigación Brimex III, que pertenece al Centro de Investigaciones en Salud Poblacional del INSP. Es un constructo de 83 reactivos dirigido a identificar las fuentes de exposición a Pb. todas las categorías evaluadas fueron apoyadas por material visual (fotografías) para la fácil identificación de las fuentes de exposición y/o identificación de utensilios empleados de manera cotidiana; ha sido utilizado y validado por el INSP evalúa las siguientes fuentes de exposición y problemas relacionados con la exposición crónica a Pb. 1. Datos demográficos 2. Antecedentes de exposición durante la infancia. 3. Exposición ocupacional. 4. Exposición en el hogar. 5. Tabaquismo y etilismo. 6 Problemas relacionados con la fertilidad. 7. Antropometría.
- **Determinación de Pb en sangre.** Se realizó por el método de espectrofotometría de absorción atómica⁴⁷, en el laboratorio de metales del Hospital ABC, el cual está certificado por el CDC (Control Diseases Center. USA). En una muestra de sangre venosa (13 cc³) en un tubo de polipropileno con 75 USP de heparina con bajo contenido en sodio (Sigma # H-3393, 0.1pg Pb/USP unidades).
- **Determinación de Pb en hueso de rótula y tibia.** Para cada paciente, en un solo tiempo. La medición más representativa de porción cortical (tibia en el punto medio de la cara anterior en todos los casos inicialmente la rodilla izquierda, a no ser que se presentara imposibilidad para la determinación se realizaba en la derecha, si ambas presentaban condiciones inadecuadas en su superficie, se realizaron nuevas proyecciones radiográficas laterales y oblicuas de rodilla para determinar el sitio de menor interferencia por tofos). La determinación representativa de la porción trabecular se hizo en el punto medio de la rótula, estas mediciones representan la concentración de Pb en microgramos por gramo (mcg/g) de hueso mineral y es producto de la sustracción lineal logarítmica de la fluorescencia emitida durante el procedimiento, en el caso de la rótula se procesan dos determinaciones en un producto final llamando unión de espectros de rótula. El instrumento que se utilizó es un K- XRF de Cadmio ¹⁰⁹ contruido en la Universidad de Harvard e instalado en la Unidad Brimex III, dependiente del Hospital ABC en la Ciudad de México, cada nueva determinación se precede de la calibración del aparato con fantasmas cuyo contenido de Pb ha sido certificado por métodos bioquímicos. Tanto el personal médico como el de apoyo y el técnico que llevan a cabo dicha

determinación han recibido adiestramiento específico para la operación correcta en estudios previos se han demostrado una alta correlación interclase de 0.84 y 0.82 para tibia y rótula respectivamente. La imprecisión máxima del método se fija en 25 unidades con relación a la curva elástica inicial de calcio, en aquellas determinaciones en las que se encontró mayor a este límite se tomaron nuevas exposiciones y se eligió la que presentó menor imprecisión. ⁴⁸⁻⁴⁹

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva para la muestra en general, aplicando medidas de tendencia central y de dispersión, como determinación de sesgo y curtosis.

Se crearon percentilas respecto a la variable Pb óseo. La determinación de la posible asociación entre los niveles de Pb óseo con la depuración de creatinina se hizo mediante:

- a) Prueba de correlación parcial del grupo en general, controlada por edad.
- b) Prueba de correlación parcial entre niveles de Pb óseo y depuración de creatinina en dos grupos con un punto de corte que se estableció en 50 mL/min.
- c) ANOVA de una vía.

El análisis de la asociación entre niveles de Pb óseo con mmHg de presión arterial diastólica y sistólica se hizo a través de la prueba de correlación parcial del grupo en general controlada por edad.

Las variables nominales se analizaron a través de X^2 o prueba exacta de Fisher según correspondió.

Las variables dimensionales por prueba de t para grupos independientes.

Se realizó análisis multivariado mediante regresión logística

VIII. RESULTADOS

Se incluyeron 99 pacientes del sexo masculino, con edad (promedio \pm desviación estándar) de 49.7 ± 12.3 años y el peso en Kg de 72.6 ± 13.8 respectivamente, los IMC se muestran en la **tabla 2**. En general el promedio de edad a la que inician su vida laboral es de 12.6 ± 3.9 años, al momento de la inclusión al estudio tienen 12.6 ± 3.1 en su actividad laboral actual; la actividad laboral mas frecuente fue el comercio ambulante con tiempo de exposición al aire libre mayor a 10 hrs/día, solo 35 (36.36%) de ellos identificaron contacto con fuentes de exposición directa a Pb al menos en una ocasión, en ningun caso de manera constante durante su actividad laboral. Ochenta y seis de ellos vivían en la Ciudad de México y/o área conurbana, con un tiempo promedio de residencia 32 ± 22 años y mediana 50 años.

TABLA 2. Características generales de la muestra estudiada.

	Grupo Total	Grupo 1	Grupo 2
	n=99	n 19	n 80
Edad (años)++	49.7 ± 12.3	51.2 ± 11.6	49.2 ± 12.4
Tiempo de evolución de la gota (años)++	13.3 ± 9.8	13.7 ± 6.9	13.2 ± 10.4
Índice de masa corporal (Kg/m^2)++	28.3 ± 4.5	27.7 ± 4.3	28.6 ± 4.5
Residen en la Cd de Mexico	86/99	87.47%	83.51%
Índice socioeconómico++	6 ± 2	6 ± 2	5 ± 2
Habitantes por casa (mediana)	5	6*	5*
Analfabetas (%)	11.10%	10.10%	9.10%
Nivel educativo (años aprobados)	6 ± 4	8*	6*
Ocupación			
Comercio ambulante (n)	17	31.5%	26.3%
Mecánico (n)	16	5.2%	5.0%
Campesino (n)	11	10.5%	12.5%
Chofer (n)	9	26.3%	16.2%
Albañil (n)	4	0%	8.7%
Otros (n)	17	26.3%	8.7%

* Medianas

++Promedio \pm desviación estándar

El tiempo de evolución de la gota fue 13.3 ± 9.8 años. El número promedio de articulaciones afectadas al momento de la inclusión al estudio fue de 1.66 ± 3.81 (mediana de 1), el número promedio de tofos fue de 3.6 ± 4.95 con mediana de 2, la calificación promedio del HAQ fue de 0.27 ± 0.52 con mediana de 0. Y solo 11 pacientes tuvieron tofos intradérmicos.

La mitad tuvieron antecedentes de etilismo/ tabaquismo o ambos. En el 53.5% se encontró alguna enfermedad concomitante, la más frecuente fue la HTAS en 54%. **Ver Tabla 3**

De 80 pacientes con proyecciones radiograficas valorables (proyecciones antero - posterior y oblicuas de pies, manos y en caso necesario las exposiciones requeridas para la evaluación de articulaciones afectadas); el 73% de los pacientes tuvieron grado radiológico II y III, según la escala utilizada en nuestro servicio.⁵⁰⁻⁵¹

Tabla 3. Características propias de la enfermedad.

	Grupo Total	Grupo 1	Grupo2
	n=99	n 19 ⁺⁺	N 80 ⁺⁺
Tiempo de evolución gota (años)	13.3 ± 9.8	13.17 ± 6.9	13.2±10.4
Número de articulaciones afectadas	1.63 ± 3.8	1.20 ± 2.2	1.7±4.4
Gota tofácea	68.1%	13.2%	52.0%
Número de tofos	7.8 ± 2.3	7.5± 1.6	7.9 ±2.4*
Uso previo de corticosteroides	51.5%	63.1%	49.0%
HAQ	0.32±0.6	0.20 ± 0.27	0.26±0.51
Enfermedades concomitantes	58/99	15/19	54/80*
Hipertensión	49.5%	13.1%	36.0%
Obesidad	63.6%	52.6%	66.3%
Dislipidemia	67.7%	14/19	53/80*
Antecedente de etilismo	86.9%	89.5%	86.2%
Antecedente de tabaquismo	69.9%	63.2%	71.2%
Número de cigarros/día (promedio)	4.98± 9.15	3.4±1.5	1.6±3.6*

* Estas variables muestran diferencias con $p < 0.05$

++ Promedio ± desviación estándar

Los resultados de los diversos estudios de laboratorio se muestran en la tabla 4. Llama la atención que los valores promedio de creatinina, ácido úrico y triglicéridos fueron superiores al normal. Y que una tercera parte de los pacientes del grupo 1 (con niveles muy altos de Pb)

tengan depuración de creatinina menor a 50 mL/min lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0.03$)

Tabla 4. Resultados de las determinaciones realizadas en la muestra.

	Total grupo n=99	Grupo 1 n 19++	Grupo2 N 80++
Glucosa (mg/dL)	98.6 ± 34.9	1/19	8/80
Urea (mg/dL)	38.4 ± 17.5	11/19	43/80
Creatinina (mg/dL)	1.3 ± 0.42	6/19	11/80
Acido Urico (mg/dL)	7.8 ± 2.3	7.5 ± 1.6	7.9 ± 2.4
Acido Urico en Orina 24h (mg/dL)	414.2 ± 253.9	405.76 ± 218.00	474.3 ± 398.04
Depuración de creatinina (mL/min)	82 ± 37.2	68.5 ± 31.0	85.2 ± 38.0*
Depuración de creatinina < 50mL/min	15.15%	6/19	9/80*
Colesterol (mg/dL)	201.2 ± 45.9	4/19	10/80
Triglicéridos (mg/dL)	309.1 ± 224.1	14/19	50/80
HDL (mg/dL)	31.5 ± 10.9	3/19	30/80
LDL (mg/dL)	117.8 ± 45.3	6/19	23/80
VLDL (mg/dL)	0.6 ± 36.4	3/19	11/80

++Promedio ± desviación estándar * Estas variables muestran diferencias con $p < 0.05$

Las Cifras en porcentaje son la proporción de pacientes con la alteración en cada grupo.

El promedio de los niveles de Pb en sangre fue de $14.8 \pm 6.55 \mu\text{g/dL}$ con intervalo entre 4.2 a $38 \mu\text{g/dL}$. El 71% de los pacientes tuvieron niveles de Pb en sangre $>10 \mu\text{g/dL}$. En la **figura 1** se muestra la gráfica de dispersión de los niveles de plomo en sangre, mientras que en la **figura 2** de muestran los valores obtenidos en la determinación de tibia y en la **figura 3** los obtenidos de la unión de espectros de rótula, la distribución de los valores entre los grupos formados según se comenta en el análisis se muestran en la **tabla 4**.

Figura 1. Niveles de plomo en sangre

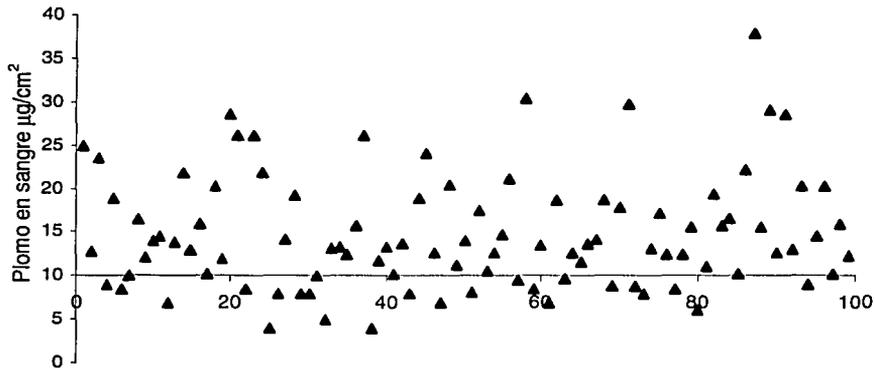


Figura 2. Niveles de plomo en tibia

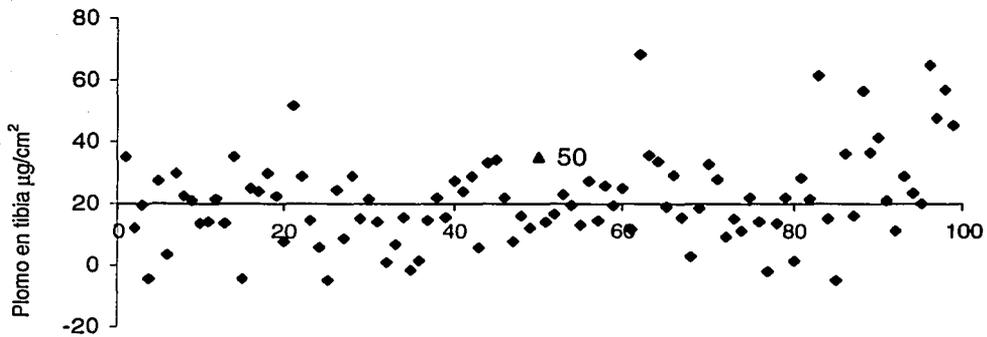
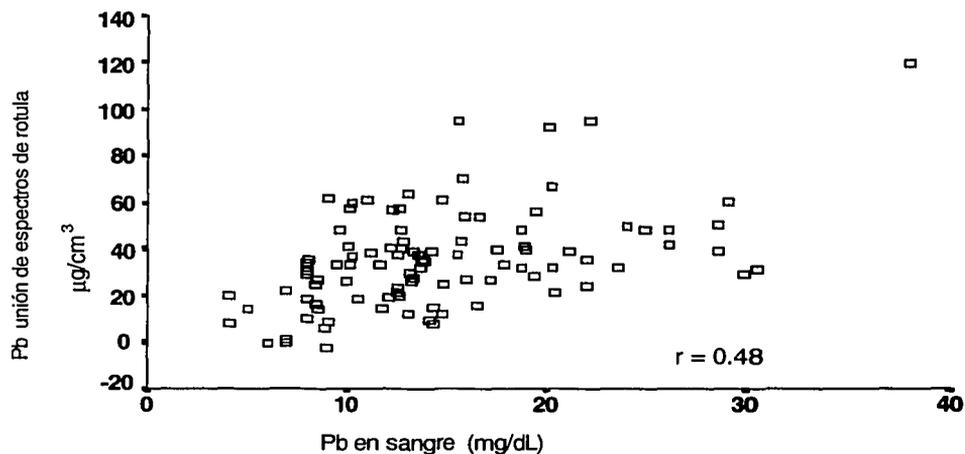


Figura 3. Niveles de plomo de la unión de los espectros de rótula

Figura 4. Relación de los niveles de Plomo en la unión de los espectros de la rótula con los niveles de plomo sangre.



Se realizó la distribución por percentilas según los niveles de Pb óseo en la unión de las rótulas, basados en lo referido por Nolan y Wadeen respecto a los efectos orgánicos de los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

niveles de Pb óseo, para efectos del análisis estadístico se eligió la percentila 80 que comprende los valores por arriba del 100% de lo esperado para esta variable.

Tabla 4 Niveles de plomo óseo mediante XRF y en sangre mediante absorción atómica.

	Grupo Total	Grupo 1	Grupo2
	n=99	n 19*	n 80*
Pb en sangre ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	14.8 ± 6.6	17.91 ± 7.66	13.78 ± 6.21
Pb Tibia ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	21.7 ± 14.60	32.62 ± 18.85	18.89 ± 12.06
Pb rótula ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	36.1 ± 21.21	68.91 ± 18.97	28.44 ± 12.51

*Promedio \pm desviación estándar

Se utilizó la medida de Pb en la unión de espectros de la rótula para hacer la distribución por percentilas que se muestra en la **tabla 5**

TABLA 5. Distribución de frecuencias por percentilas de los valores de plomo en la unión de la rótula.

Percentila	Pb($\mu\text{g}/\text{g}$)	Frecuencia	Fcia acumulada
1	1	3	3
5	6.6	2	5
10	10.3	5	10
25	22.08	15	25
50	34.15	26	51
75	48.22	24	75
80	49.96	1	76
90	60.93	13	93
95	70.64	4	98
100	120.1	1	99

En el análisis bivariado del grupo general los niveles de Pb en la tibia correlacionaron significativamente con la edad ($r=0.27$, $p=0.006$), el promedio de cigarros/día ($r=0.19$, $p=0.047$) y los valores de Pb en sangre ($r=0.28$, $p=0.005$). Los niveles de Pb en la unión de los espectros de la rótula correlacionó significativamente con la edad ($r=0.24$, $p=0.013$), el promedio de cigarros/día ($r=0.26$, $p=0.01$), los niveles de Pb tibia ($r=0.53$, $p=0.00$) y Pb en sangre ($r=0.48$, $p=0.000$).

Se buscaron correlaciones entre los niveles de Pb con el resto de variables clínicas como presión arterial y parámetros de laboratorio sin encontrar correlaciones significativas, en la **tabla 6** se muestran las mas significativas del análisis por grupo.

Tabla 6. Coeficientes de correlación con los niveles de Pb en tibia ambos grupos.

	Tibia				Unión de espectros de la rótula			
	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 1		Grupo 2	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Edad (años)	0.35	0.142	0.23	0.042	0.46	0.051	0.24	0.31
Pb en sangre ($\mu\text{g/dL}$)	0.58	0.018	0.28	0.011	0.50	0.000	0.39	0.00
Número de cigarros/día (promedio)	0.13	.051	0.09	0.039	0.52	0.025	0.26	0.012
Número de Tofos	.007	.976	0.003	0.97	0.17	0.075	-0.42	0.664

Se construyó un modelo de regresión múltiple con método enter el que se incluyeron las variables que en el análisis bivariado mostraron una significancia estadística ≤ 0.05 , a partir del cual se obtuvo un R 0.35 con IC 95% 2.25- 2.8 con p 0.02 al incluir las determinaciones de Pb óseo y en sangre como predictores de los mL/min de filtrado glomerular, al agregar al modelo la edad, tiempo de evolución y el resto de parámetros de función renal la R 0.67 IC 95% 0.47 – 15.7 con $p= 0.000$.

IX. DISCUSIÓN

Este estudio muestra un grupo grande de pacientes no seleccionados con diagnóstico de gota "primaria" en los que, a pesar de no contar con algún antecedente obvio de exposición al Pb, tienen alta prevalencia de niveles de Pb en sangre (71%) y hueso (73%) superiores a los valores considerados como seguros. De esta manera hasta en el 75% de nuestros pacientes encontramos evidencia de exposición aguda y/o crónica al Pb y en el 53% de ambas. Un subgrupo de pacientes 20% a los que denominamos grupo 1, tienen los niveles mas altos de Pb en hueso (> percentila 80), ellos se caracterizaron por tener mayor prevalencia de IR, mayor número de tofos y mayor grado de discapacidad al compararlos con el resto del grupo. Los valores de Pb correlacionaron de manera importante con el número promedio de cigarros/día en el grupo total y la correlación es mayor en los pacientes del grupo 1.

A partir de los datos ya mencionados surgen al menos tres grandes interrogantes ¿Cuál es el origen de los niveles altos de Pb en estos pacientes?, ¿Los niveles de Pb en sangre y hueso de los pacientes con gota de nuestra población, son similares o mayores que los de los adultos habitantes de la ciudad de México sin antecedentes claros de exposición? y por último, ¿Estos pacientes tienen gota primaria únicamente, tienen gota saturnina (particularmente los del grupo 1) o tienen gota primaria cuya expresión clínica se modifica por niveles altos de Pb?

Con relación a la primer pregunta, el origen del Pb parece ser de tipo multifactorial en el que predominan **1. Nivel socioeconómico**, nuestros pacientes son de nivel socioeconómico bajo (promedio 6 ± 2) determinado a través de la escala de *Giuscafre*⁴⁵ ésta escala evalúa principalmente condiciones de vivienda y escolaridad, es útil para discernir diferencias entre niveles socioeconómicos bajos y no así en niveles medios y altos, la calificación parcial mas alta posible es 12. Y obtenerla únicamente implica no tener condiciones de hacinamiento, contar con piso de recubrimiento, drenaje, agua intradomiciliaria y escolaridad del Jefe de la familia mayor a bachillerato.

Este grupo de población es un blanco fácil para la intoxicación por Pb, se conoce en un estudio realizado en población de Estados Unidos que los valores de Pb en sangre fueron mas altos en población urbana, de raza negra y nivel socioeconómico bajo. En nuestra ciudad, los niveles de Pb en sangre son mayores en niños de escuelas públicas al compararlos con niños de escuelas privadas⁵⁴: Ello es debido probablemente a factores nutricionales, ya que el Pb se absorbe más cuando hay dietas pobres en calcio y este es capaz de cruzar la barrera placentaria cuando la madre tiene niveles altos de Pb en sangre y al mayor uso de utensilios de cocina de barro vidriado para la preparación, consumo y almacenamiento de alimentos. **2. Habitación urbana.** La mayoría de nuestros pacientes son

habitantes del Distrito Federal y área conurbada del Estado de México donde los niveles de Pb ambiental durante varias décadas, estuvieron por arriba de los valores recomendados; ello explicaría al menos en parte, los niveles de Pb en hueso pero no así los niveles en sangre los cuales pueden estar relacionados con lo ya mencionado y con. **3. Factores ocupacionales.** Aunque nuestros pacientes no trabajaban "en la industria del Pb", treinta y cinco de ellos tenían el antecedente de exposición laboral con pinturas, al menos en una ocasión por periodos cortos. La ocupación actual de 74 de ellos se asocia de manera indirecta con exposición a Pb por trabajar al aire libre ya sea como comerciantes ambulantes, choferes o albañiles. Sin embargo no hubo correlación entre la ocupación actual o previa con los niveles de Pb en sangre o hueso. **4. Número de cigarros promedio/día.** Encontramos correlación significativa ($p=0.013$) entre éste y los niveles de Pb en hueso y sangre, la correlación fue mejor ($r=0.52$ $p=0.025$) en el grupo de pacientes con los valores más altos (grupo 1). Es bien conocido el contenido de Pb en los cigarrillos. El 69% de nuestros pacientes tienen como antecedente tabaquismo, sin embargo aquellos con niveles mas altos de Pb (grupo 1) fuman significativamente mayor número de cigarros al día (5 vs 1 $p=0.05$). **5. Factores genéticos.** Algunos fenotipos de ALA-D se han asociado a una mayor susceptibilidad a la intoxicación por Pb, el estudio de dichos fenotipos en estos pacientes, lo estamos llevando a cabo actualmente.

Para responder la segunda pregunta tomamos en consideración dos controles históricos, el primero pertenece a un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud Pública en trabajadores de una imprenta de la ciudad de México, en el cual determinaron los niveles de Pb en sangre y hueso a través de XRF en 90 trabajadores, el 83.3% eran del sexo masculino y la edad promedio era discretamente menor (43 ± 14 años, intervalo 20 a 75) a la de nuestros pacientes (49 ± 12 , intervalo 24 a 76). Este grupo fue dividido en dos de acuerdo a los que estaban directamente expuestos al Pb (linotipistas mecánicos etc.) y los que no (trabajadores administrativos) ⁵⁵. Debido a que habitan en esta ciudad, la mayoría son del sexo masculino con edad discretamente menor, el método para la determinación de Pb en hueso es el mismo, realizado en el mismo lugar y donde puede compararse el grado de exposición son un grupo muy valioso para la comparación, la cual se muestra en la **tabla 7**. donde también se incluyen los valores obtenidos en un estudio hecho recientemente en Estados Unidos en un grupo de 772 sujetos del sexo masculino, edad promedio 66.9 ± 7.3 años y que pertenecen al "Normative Aging Study" ⁵², del Departamento de Veteranos en la ciudad de Boston y donde evaluaron los niveles de Pb en sangre y en hueso (a través de XRF) y su posible asociación con hiperuricemia y gota.

Tabla 7. Comparación de resultados con la literatura

	Pb en sangre	Pb en tibia	Pb en rótula
Trabajadores imprenta			
Grupo total	12.3 ± 5.2	25.9 ± 18.8	43.3 ± 28.6
Grupo I (Expuestos)	14.2 ± 5.4	34.1 ± 18.1	53.6 ± 30.4
Grupo II (No expuestos)	10.1 ± 4.0	16.9 ± 15.2	31.9 ± 21.6
Veteranos	5.9 ± 3.5	20.8 ± 10.6	30.2 ± 16
Pacientes con gota			
Total	14.8 ± 6.6	21.7 ± 14.6	36.1 ± 21.2
Grupo 1	17.9 ± 7.7	32.6 ± 18.9	68.9 ± 19
Grupo 2	13.8 ± 6.2	18.9 ± 12.1	28.4 ± 13

El grupo total de nuestros pacientes, tienen niveles de Pb en sangre mayores que los del grupo total de la imprenta y del grupo II de la misma y similares a las de los del grupo I que están en contacto directo con Pb. El grupo 1 de nuestros pacientes tienen valores incluso mayores que los empleados de la imprenta que tienen un antecedente claro de exposición. Los valores de Pb en sangre de los Veteranos son claramente menores que los dos anteriores a pesar de ser sujetos de mayor edad que los otros, pero que viven en una ciudad donde las condiciones son claramente diferentes a la nuestra.

Los valores de Pb en rótula son mayores que los valores en tibia, lo cual se observa en estudios previos y en las otras poblaciones. Los valores de Pb en rótula de nuestro grupo total, son menores que los trabajadores de la imprenta como grupo y que aquellos del grupo II, sin embargo los del grupo 1 tienen valores francamente mayores que los trabajadores de la imprenta incluyendo al grupo con franca exposición.

Con relación a la tercer pregunta, el 100% de nuestros pacientes tienen diagnóstico de gota primaria ya que desde el punto de vista clínico no cursan con otras entidades que pudieran ser las causantes de la gota, no se han realizado determinaciones enzimáticas para descartarlas pero las características de los pacientes sugieren que tienen gota primaria.

De los criterios propuestos para el diagnóstico de gota saturnina, todos nuestros pacientes cumplen con el primero (diagnóstico de gota) y razonablemente con el tercer criterio (excluir otras causas). El segundo criterio establece "Confirmar exposición a Pb previa" a través de alguna determinación.

Ninguno de nuestros pacientes tienen niveles de Pb en sangre > a 80µg/dL, sin embargo el 73% tienen a través de XRF, cifras superiores a lo recomendado. No consideramos a pesar de ello que pueda fácilmente hacerse el diagnóstico de gota saturnina "pura" ni aún en los

pacientes con los valores mas altos. En ellos no encontramos las características clínicas descritas para gota saturnina y si otras características que los distinguen.

Por todo lo anterior consideramos que en pacientes con gota de medio urbano y al menos en los habitantes de esta ciudad, la diferencia entre gota primaria y saturnina es difícil de establecer. Es posible que en algunos de ellos (grupo 1), la expresión clínica de la enfermedad pueda variar por la presencia de altas concentraciones de Pb en hueso de tal manera que, los criterios para el diagnóstico de gota saturnina son de poca utilidad para poblaciones como la nuestra.

X. ANEXOS

ANEXO I. Definición de las variables.

DC: Definición conceptual

DO: Definición operacional

TV: Tipo de Variables

EM: Escala de medición

- A. Edad. DC.** Se trata del tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento expresado en años completos. **DO.** Expresada en años, será captada como el total de años cumplidos. **TV.** Continua **EM.** Años completos.
- B. Sexo. DC.** Se refiere a la presencia de características fenotípicas características que permitan discriminar entre los generos femenino y masculino de los seres humanos. **DO.** Según corresponda al fenotipo característico, será captada como masculino o femenino. **TV.** Nominal **EM.** Nominal
- C. Tiempo de evolución. DC. y DO:** Se refiere al tiempo transcurrido entre la fecha en la que el paciente refiera el primer evento de artritis aguda característica del evento gotoso al momento de inclusión al proyecto de investigación. **TV. Continua EM.** Años completos.
- D. Ocupación. . DC. y DO:** Se refiere a la actividad laboral a la que se ha dedicado el paciente durante más tiempo en los últimos cinco años. **TV. Nominal EM.** Será captada de manera nominal.
- E. Talla/peso e índice de masa corporal (IMC): DC. y DO:** Se trata del resultado de la relación obtenida de expresar la talla en cm, el peso en kgs y con ambos se obtendrá el índice de masa corporal según la fórmula: $\text{Peso}/\text{talla}^2$. **TV.** De razón **EM.** Será captada como variable compuesta continua
- F. Nivel socioeconómico. DC. y DO:** Determinado de 0-12, según un índice de nivel socioeconómico previamente validado y utilizado en nuestro país, expresa la relación de variables propias de los servicios de urbanización con la escolaridad del paciente y las características del núcleo familiar. **TV** Es una variable compuesta discontinua. **EM.** Numerica en intervalos ⁽⁵¹⁾.
- G. Alcoholismo. DC. y DO:** Se clasificarán como tales a aquellos pacientes que ingieran bebidas alcohólicas al menos dos días por semana y que lleguen a la embriaguez al menos una vez por semana, el dato se obtendrá por interrogatorio y se consignará si es actual o por antecedente y años completos de alcoholismo. **TV.** Es una variable categórica **EM.** captada como Si, No o ANTECEDENTE y la evolución expresada en años completos.
- H. Tabaquismo. DC. y DO:** Pacientes que consuman al menos dos cigarros diariamente durante los últimos 6 meses, dato obtenido por interrogatorio y se consignará si es actual o por antecedente y años de tabaquismo. **TV.** Es una variable categórica **EM.** captada como Si, No o ANTECEDENTE y la evolución expresada en años completos.
- I. Gota. DC. y DO:** Según los criterios del Colegio Americano de Reumatología ⁽⁵²⁾ **TV.** Nominal

- J. Insuficiencia renal crónica. DC. y DO:** Pacientes con filtrado glomerular valorado como depuración de creatinina menor a 50 mL/min. **TV.** Es una variable categórica **EM.** captada como SI o NO, derivada de la valoración de la depuración de creatinina que será recabado en números absolutos, según su determinación.
- K. HTAS sistémica. DC. y DO:** Pacientes con diagnóstico previo de la misma y que reciban tratamiento específico, o en los que en la consulta se encuentre TA diastólica mayor a 90 mmHg en al menos dos ocasiones.⁽⁵³⁾ **TV.** Categórica **EM.** captada como SI o NO, derivada de la valoración de la toma de presión será recabado en números absolutos, según su determinación.
- L. Diabetes mellitus. DC. y DO:** Pacientes con ese diagnóstico establecido previamente y para el cual reciban tratamiento médico y aquellos no diagnosticados previamente que tengan glicemias en ayuno mayores a 125 mg/dL. **TV** Es una variable categórica **EM.**captada como SI -o No , producto de recabar el antecedente de diagnóstico previo y/o determinación de glucemia mayor de 125 mg/dL.
- M. Litiasis. DC y DO:** Pacientes que por interrogatorio mencionen algún cuadro de cólico renal que haya sido tratado por un médico o en quienes se haya diagnosticado la misma a través de estudios de gabinete. **TV.** Es una variable categórica **EM.**captada como SI -o NO, producto de recabar el antecedente de diagnóstico previo.
- N. Obesidad. DC y DO:** De acuerdo al IMC se clasificarán en: Sobrepeso entre 25 – 26.9, obesidad grado I de 27 a27.9 , II de 28 a 29.9 o III mayor de 30. **TV** Es una variable categórica captada como SI o NO, producto del calculo de masa corporal.. **EM.** Ordinal
- O. Número de articulaciones afectadas: DC y DO.** Datos que se obtiene a la exploración física. Se consignará número de articulaciones con dolor, inflamación y limitación a la movilidad al momento de la consulta. **TV.** Es una variable continua de intervalo **EM.**recabada en unidades progresivas. .
- P. Tofos. DC y DO** Son acumulo de UMS, nodulares subcutáneos de consistencia dura. La presencia y número de tofos se obtendrán por exploración física; no se realizará biopsia excepto en aquellos casos en que las características del mismo sean dudosas. **TV.** Es una variable continua de intervalo. **EM.** recabada en unidades progresivas.
- Q. Tofos intradérmicos. DC y DO** Presencia de tofos en el grosor de la piel (no subcutáneos), de apariencia como pápulas, en ocasiones en placas, localizados en sitios distantes a estructuras articulares o para-articulares⁵¹. **TV** Es una variable continua de intervalo **EM.**recabada en unidades progresivas.
- R. Grado radiológico. DC y DO** Clasificación previamente establecida y utilizada en nuestro servicio para pacientes con gota, la calificación posible va de 0: Normal, I: Aumento de tejidos blandos, II: Tofos, quistes, esclerosis, III: Erosiones, disminución del espacio articular, IV: Anquilosis ósea, calcificaciones intraóseas, osteonecrosi⁵⁰ **TV.** Es una variable ordinal producto de la revisión de las placas radiográficas, jerarquizando el daño según los parámetros ya mencionados. **EM.** Ordinal

- S. Tratamiento regular para la gota: DC y DO** Se consignará el tratamiento que ha recibido el paciente tanto desde el punto de vista de medicamentos para control de la hiperuricemia como el uso de antiinflamatorios o colchicina. **TV.** Nominal **EM.** Nominal
- T. Uso previo de diuréticos: DC y DO** Se consignará aquellos pacientes que hayan recibido diuréticos por un tiempo mayor de 3 meses en forma constante en los últimos 3 años. **TV.** Es una variable categórica **EM.** captada como Si o No.
- U. Uso previo de esteroides. DC y DO** Pacientes que han recibido medicamentos que contienen esteroides en forma continua durante al menos, los últimos 6 meses previos a su llegada a nuestra consulta. Forma continua: Pacientes que toman esteroides por vía oral por lo menos 3 veces por semana y para-enterales de depósito al menos una vez al mes. Este grupo se subdividirá posteriormente en A.1: Uso de esteroides en forma continua por < de un año. A.2: Uso de esteroides en forma continua entre 1-1año 11 meses. A.3: Uso de esteroides en forma continua durante 2-2 años 11 meses. A.4: Uso de esteroides en forma continua durante más de 3 años. **TV.** Es una variable categórica captada como SI -o No que será clasificada según las características mencionadas. **EM.** Ordinal (⁴⁹).
- V. Nivel de Pb. en hueso: DC y DO** Determinado mediante LXRF según la técnica comentada, representa la cantidad de Pb. por mm^3 . **TV.** variable continua. **EM.** recabada en unidades progresivas
- W. Nivel de Pb. en sangre: DC y DO** Determinado mediante espectrofotometría de absorción atómica representa los mcg/dL en sangre. **TV** Es una variable continua. **EM.** recabada en unidades progresivas.

ANEXO II. Carta consentimiento informado.

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PUBLICA UNIDAD BRIMEX III
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA**

Estimado paciente _____

En personas que viven en grandes ciudades, como la nuestra, se ha encontrado que algunas tienen cierto grado de exposición al Pb sin que les cause molestias; es posible que esto influya en el daño al riñón en una persona que además tiene gota. El servicio de Reumatología está realizando un estudio para determinar la frecuencia de niveles altos de Pb en hueso de pacientes con gota que acuden a nuestra consulta y su probable asociación con daño renal.

Lo invitamos a participar en este estudio que es muy importante para la valoración de todos los pacientes con gota.

El estudio consiste en:

1. Una consulta inicial en que consignaremos algunos datos de su enfermedad.
2. Una visita al laboratorio en que le tomarán una muestra de sangre y tendrá que entregar la orina recolectada en las 24 horas previas a su estudio.
3. Una cita a la Unidad de Investigación Brimex III (Artificios # 32) donde se hará el estudio de la cantidad de Pb en su organismo; este estudio consiste en un cuestionario, una muestra de sangre y un estudio de rayos X que le realizarán ahí mismo.

A la unidad Brimex III hay al menos las siguientes formas de llegar: a) En metro a la estación Observatorio y caminar 5 cuadras o tomar un taxi al Hospital ABC u Hospital Inglés justo atrás del hospital esta la unidad Brimex III en la calle Artificios. O bien llegar a la estación de metro Tacubaya y tomar un pesero o taxi que lo deje frente al Hospital ABC, una vez ahí dirigirse a la calle de atrás del hospital (Artificios) a la unidad BRIMEX III.

Todos estos estudios se harán sin costo para usted, solicitamos su colaboración para acudir a las citas conforme está programado el estudio y avisarnos cuando no pueda acudir para cambiar su cita. La información resultante de estos estudios será manejada de manera confidencial.

La decisión de participar o no en el estudio es personal y sus consultas continuarán llevándose a cabo como hasta ahora.

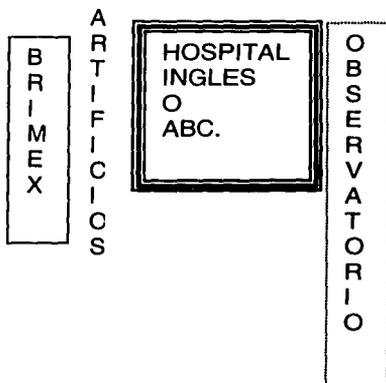
Agradecemos su atención si tiene alguna duda, con mucho gusto se la resolveremos.

Favor de presentarse a su cita el día _____ a las _____.

Dra. Silvia Guzmán

Dra. Janitzia Vázquez-Mellado

Teléfono: 578 42 10 _____



ANEXO III.**Hoja de Recolección de datos**

Nombre _____ Número _____ Expediente _____
 Sexo _____ Edad _____ Tiempo de evolución _____ Ocupación _____
 Talla _____ Peso _____ IMC _____ Nivel socioeconómico _____

Antecedentes personales.

Alcoholismo Sí No/nunca Antecedente _____ años
 Tabaquismo Sí No/nunca Ex-fumador _____ años

Enfermedades concomitantes

		Tiempo de evolución	Tratamiento
HTAS	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Litiasis	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Cardiopatía	<input type="checkbox"/>	_____	_____
Otras (especificar)	<input type="checkbox"/>	_____	_____

Características de la Gota.

Número de articulaciones afectadas:(Dolor/inflamación/ limitación a la movilidad):

D: _____ I: _____ LM _____

Número de tofos _____ Tofos intradérmicos (Sí/no) _____

Grado radiológico _____

Tratamiento regular para la Gota:

	Dosis	Tiempo con tratamiento regular
Alopurinol	_____	_____
Uricosúricos	_____	_____
Antiinflamatorios no esteroideos	_____	_____
Colchicina	_____	_____

Uso de diuréticos (Sí/No) _____

Uso previo de esteroides (Sí/no) _____ en caso afirmativo, clasificar (A1-A4): _____

Laboratorio.

Glucosa _____ Urea _____ Creatinina _____ Acido úrico _____
 Colesterol _____ Triglicéridos _____ HDL _____ VLDL _____
 LDL _____ FG _____ mL/min % función _____ AUO/24 h _____ mg

ANEXO IV**NIVEL SOCIOECONÓMICO ***

1. Número de personas que viven en su casa _____
2. Número de cuartos que hay en su casa _____
3. De que material es la mayor parte del piso de su casa:

Tierra
 Cemento
 Recubrimiento (mosaico, lozeta, alfombra)

4. El agua potable que utilizan en casa la obtienen de :

Hidratante publico (llave de agua publica)

Llave dentro del vecindario o terreno

Llave dentro de su casa

5. El excusado de su casa tiene drenaje:

Si

No

6. Hasta que año escolar cursó:

Hasta tercero de primaria o menos

De cuarto a sexto año de primaria

Secundaria

Preparatoria o carrera técnica

Profesional

Calificación parcial obtenida _____

* Bronfman M, Guiscafre H, Castro V et al. La medición de la desigualdad: Una estrategia metodológica, Análisis de las características socioeconómicas de la muestra. Arch Invest Med 1988;19:351-60.

Anexo VII. TÉCNICAS DE LABORATORIO

ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORCION ATÓMICA ⁴⁷⁻⁴⁸

Analito: Pb.

Generalidades: Grupo IIIa (Metales con punto de fusión bajo)

Matriz: Sangre

Técnica: Absorción atómica

PRINCIPIO GENERAL DEL METODO.

El átomo y la espectroscopia atómica.

Cada elemento tiene un número específico de electrones asociado a una partícula nuclear con una estructura orbital cuya conformación es única para cada átomo, los electrones ocupan posiciones orbitales, conocidas y predecibles mediante la cantidad de energía que se requiere para conservar su posición en la estructura, la energía mínima necesaria para permanecer en el orbital de un átomo se conoce como "ground state", si se aplica una energía adecuada al átomo la energía será absorbida y el átomo tomara una conformación menos estable lo que se conoce como "exited state", como este es un estado lábil el electrón tiende de manera espontánea a retomar su "ground state". La energía radiante inicialmente absorbida es emitida durante este último movimiento orbital.



GS: Ground State

ES: Exited State

Los átomos de un metal en fase de vapor se absorben fuerte y discretamente en longitudes de onda características, que coinciden con las líneas espectrales que ellos mismos emiten. La media de esta absorbancia esta ligada a la concentración de dicho metal en una muestra, y por lo tanto nos da datos cuantitativos sobre su presencia en la misma, la espectroscopia de absorción esta ampliamente relacionada con la intensidad de radiación emitida por los átomos excitados al pasar a su estado fundamental, mientras que la energía absorbida por los átomos no excitados, es la base de la absorción atómica. Estos métodos son complementarios y la aplicación de uno u otro dependerá de las características de la disolución a analizar y el experimento en general.

La peculiaridad de ser un análisis cuantitativo esta en base a la presencia de un detector de luminiscencia que se encarga de censar la cantidad de energía luminiscente que se emite durante el cambio de orbital de los electrones, determinando un estado I_0 y uno I , la cual es definida como transmitancia e implica la relación entre de la intensidad inicial con la final, el porcentaje de transmitancia únicamente implica la expresión de esta relación en porcentaje, el porcentaje de absorción es el complemento de la transmitancia se define como el porcentaje de intensidad luminiscente que es absorbida por la flama, en la expresión mas conveniente del termino absorbancia es la siguiente relación:

$$A = \log (I_0/I)$$

Donde la expresión de la concentración del analito corresponde a los microgramos requeridos para producir el 1% de la absorción.

El aparato utilizado, de manera general consta de tres partes principales, **la fuente** de radiación consiste en una lámpara en cuyo interior se encuentra un cátodo, que ha de ser del mismo metal que se va a analizar y un ánodo, además de un gas noble (helio o argón generalmente) la descarga eléctrica ioniza el gas noble y sus choques contra el cátodo provocara que en último termino los átomos de este metal se exciten, los átomos excitados emiten radiaciones características al volver a su estado fundamental, radiación que será aplicada sobre la muestra a analizar. Se necesita una lámpara independiente como fuente de energía para cada elemento a analizar.

La llama, se utiliza para conseguir que los compuestos se atomicen*, inicialmente se nebulizan aplicando el calor de la llama para eliminar el solvente, aplicando mas calor se consigue que la muestra cambie de fase sólida a líquida, después al aplicar la radiación procedente de la lámpara se mide la absorbancia de la llama, para lo que se requiere que la intensidad de la fuente oscile a una frecuencia de manera constante, y se procesen en el **detector**, donde hay dos tipos de señales una alterna desde la fuente y otra constante desde la llama, estas señales radiantes se convierten en señales eléctricas por medio de foto multiplicadores, el sistema eléctrico debe ser capaz de diferenciar entre la señal que proviene de la lámpara y la señal continua procedente de la llama.

La técnica de la llama, por si misma no solo disocia la muestra en átomos, los gases de la flama y las presiones parciales de gases obtenidos durante la combustión proveen un medio químico propicio para la atomización y disminuye la posibilidad de interferencias, por otro lado el grafito no es un material inerte, o al menos no a las temperaturas alcanzadas por el horno puede reaccionar de diferente manera con los elementos que durante el análisis se

desprenden, así como también su porosidad es una característica importante que será comentada mas adelante.

RANGO DE SENSIBILIDAD:

El límite de Pb. detectable por AA en soluciones de aproximadamente 0.01µg/L, el rango optimo de trabajo para Pb. es por arriba de 40µg/L.

** Atomización: Muestras líquidas o en solución son esparcidas por un nebulizador neumático con calor directo, la solución inicial es desecada en un primer evento, las partículas sólidas resultantes son vaporizadas térmicamente para obtener un estado gaseoso en el que las moléculas son finalmente disociados en átomos libres.*

Proceso del método de la flama:

Fase	Matriz
1. Nebulización	Solución → Aerosol
2. Disolución	Sólido
3. Licuefacción	Líquido
4. Vaporización	Gas
5. Atomización	Gas
6. Excitación	Gas
7. Ionización	Gas

INTERFERENCIAS :

De acuerdo a las normas internacionales se han detectado interferencias posibles en el método de espectrofotometría por absorción atómica que pueden ser a) espectrales o b) no espectrales.

Las espectrales provienen de:

- Absorción de radiación proveniente de sobre posición molecular o emisión de sustancias concomitantes
- Esparcimiento de la fuente de radiación o partículas no volatizadas formadas por las sustancias concomitantes
- Efectos indirectos de las sustancias concomitantes durante la volatilización o en la absorbancia.

Actualmente se integra un campo magnético que evite la dispersión excesiva o la sobreposición de las partículas de los analitos.

Las interferencias no espectrales provienen de:

- Pérdida de elemento a analizar durante el pretratamiento térmico en los tubos de grafito
- Reacción de los analitos con sustancias concomitantes en la fase de condensación de elementos o en la de atomización.
- Cambio (aumento o disminución) de la ionización del analito por los compuestos concomitantes.

OPTIMIZACION.

Horno de Grafito

La búsqueda de medios para la optimización de la sensibilidad de la espectrofotometría atómica, se introdujo el uso de hornos de grafito que permiten incrementar la sensibilidad para determinar hasta cantidades hasta 1000 veces más pequeñas, El tamaño de la muestra requerido para procesarla es pequeño. Se requieren solamente 5-50 μL para obtener la utilidad probada es el método utilizado para determinar elementos en cantidades de trazas, además solamente requiere de microlitos de muestra, la energía requerida para la atomización es expuesta mediante una corriente eléctrica en un tubo de grafito en la que inicialmente fue puesta, actualmente con la introducción de la plataforma de L'vov, se ha logrado prácticamente la solución a las interferencias descritas para los procesos de macro métodos.

La introducción del horno de grafito, ha permitido disminuir los límites de detección a niveles de pico gramos (10^{-12} gramos), actualmente se aplica a la determinación de 64 elementos. Fig. 3

PROCEDIMIENTO UTILIZADO

El procedimiento utilizado en el proyecto es el propuesto por Dayton Miller en 1987.

Ante la necesidad de contar con un método certificado y estandarizado, Subramamaid reviso los métodos de determinación de Pb. en sangre por espectrofotometría de absorción atómica con atomización electrotrémica, el trabajo de *Miller y Col.*, Estuvo dirigido a la estandarización del método que incluía a la plataforma de L'vov y un modificador de matriz, que sería utilizado en el tercer National Health and Nutrition Examination Survey, del que se obtuvieron 60000 muestras de sangre en población abierta. *Objetivo:* Determinar la sensibilidad y precisión en la determinación de Pb. en sangre con solución estandarizada ($10\ 000\ \text{mg/l}^{-1}$) proporcionada por el National Bureau of standard estándar reference materials 2121-2 y 995, un modificador de matriz estandarizado, un mínimo de muestra con un método sencillo y fácilmente reproducible.

Materiales y Métodos:

Se utilizaron las muestras del segundo National Health and nutrition examination survey supervisado por el Center for Disease control (CDC), se determinaron en total 266 muestras, con un diseño doble ciego para se utilizo un equipo para espectrofotometría por absorción atómica Perkin Elmer modelo 500, equipado con horno de grafito, muestreador automático, monitor e impresora. Para la comparación se utilizó un equipo para espectrofotometría por absorción atómica Perkin Elmer Z/3030 Zeeman modelo 600, equipado con horno de grafito, muestreador automático, monitor e impresora.

Así como lámparas, plataformas de L'vov y detectores de radicación con foto multiplicadores.

Especificaciones técnicas

Fuente de radiación	Hollow- cathode lamp
Detectores de absorbancia	10m A
Detectores	283.3 nm
Volumen de la muestra	20 μl

Programa de temperatura

Paso	Temp. °C	Ramp/tiempo	Hold/times	ML/min flujo de argón
Secado	180	10	25	300
Incineración	750	5	25	300
Atomización	2400	1	4	20
Enfriado	20	1	4	200

Reactivos: Solución estándar de Pb. al 10000 mg/l. Proporcionado por el National Bureau of Standards Reference Materials. La solución inicial se preparó de manera bimensual, y fue sometida a diluciones progresivas en este lapso de tiempo V/V (10/ 10 mL). El modificador de matriz fue preparado con 1.0 mL de triton X-100 y 0.40g de amonio de fosfato dibásico, aforado a 100 mL con agua milli Q. Posteriormente acidificado con 0.40mL ácido nítrico ultra puro.

Se preparó una solución blanco (libre de Pb.) para ser utilizada al inicio de cada una de las sesiones y garantizar la ausencia de contaminación por Pb. significativa. Las muestras de sangre fueron mezcladas con vortex en alícuotas de 100- μ l y después diluidas con modificador de matriz con 2 sucesivas porciones de 450 μ l. Todas las muestras se manejaron en viales de polietileno.

Calibración: Fue realizada con diluciones seriadas, que dan por resultado una curva estandarizada de las adiciones del modificador de matriz (9 +1 mL), lo cual según habían ya notado *Shuttler y col.*, es necesario para obtener una curva "limpia", para asegurar la precisión del método.

La atomización se realizó a una temperatura de 2400°C, que en los métodos previamente descritos había sido descrita como no apta ya que a esta temperatura la absorbancia disminuye, pero también requería de incinerar en el paso siguiente a 2600 ° C ante lo cual se obtiene mayor cantidad de residuos de carbón, interfiriendo finalmente con la precisión, a menor tiempo de atomización (con mas calor) mejor absorbancia atómica, en el estudio de compararon las curvas obtenidas por ambos métodos obteniendo un incremento del coeficiente de variación entre 2-3% en las obtenidas con la muestra de sangre, otra mejoría significativa se obtuvo de disminuir el flujo de argón prácticamente a 0.

Resultados:

La gráfica del área de integración durante la calibración mostró linealidad por arriba de los 4 μ mol l⁻¹, el limite de detección se calculo en 0.07 μ mol l⁻¹. Se realizaron pruebas de optimización de la atomización respecto a la temperatura empleada Los perfiles de atomización obtenidos de las muestras procesadas ejemplifican la modificación de la absorbancia donde a) muestra la absorbancia obtenida con máximo poder durante la atomización y b) con el método tradicional. Para ambos métodos fue calculada la regresión de Deming, la cual asume los errores de ambas variables. El valor obtenido de la regresión fue de $r=0.993$.

Conclusiones:

El empleo de este método durante un año demostró, una mejor sensibilidad y alta precisión, en repetidas mediciones ($n=20$) de concentración conocida de $0.18\mu\text{mol l}^{-1}$, el valor promedio de las mediciones fue de 0.275. La metodología es lo suficientemente sencilla y sólida para asegurar una reproducibilidad razonable.

DETERMINACIÓN DE Pb. OSEO MEDIANTE XRF48-49

Analito: Pb.

Generalidades: Grupo IIIa (Metales con punto de fusión bajo)

Matriz: Hueso

Técnica: Espectrofluorometría de Rayos X.

El sistema LXRF para medición de Pb en hueso ha sido desarrollado por Brookhaven National Laboratory. La técnica de LXRF emplea rayos gamma de 88.035 KeV de Cadmio 109 para la fluorescencia de los rayos X del orbital K y adoptando una geometría retrodispersa. (Ángulo medio de dispersión de 153.25°). Esta técnica fue desarrollada en la Universidad de Birmingham, Inglaterra y ha sido adoptada por otros grupos de investigación como el Brookhaven National Laboratory, Instituto de Salud Ocupacional de Vantaa, Finlandia, Harvard Medicine School en Boston y desde 1993 el Instituto Nacional de Salud Pública en México.

Principio general de la técnica.

Este instrumento utiliza emisión de rayos δ que emite fluorescencia proveniente de la estimulación de fotones del Pb en el tejido blanco, los fotones emitidos son detectados, comparados con un espectro conocido y contados, la expresión final proviene de la conversión de los resultados crudos mediante sustracción algorítmica y se expresan en microgramos de Pb por gramo de hueso mineral.

El retrodispersor de cadmio 109 permite con facilidad ser aplicada a diferentes tipos de hueso como son la tibia, rótula, calcáneo, radio, cúbito, cráneo y esternón (los sitios de mayor captación son la tibia y la rótula ya que son huesos corticales, y trabeculares, cuya localización distal del cuerpo les hace fácilmente accesible).

Esta técnica ofrece además otras ventajas como son: Una mejor medición de las concentraciones de Pb óseo, con un límite menor de detección magnificada respecto a Co-57, no es necesario sedar al paciente, requiere de menor dosis efectiva de radiación durante el procedimiento, no es invasiva ni dolorosa y es inocua ya que la dosimetría después del procedimiento es menor al 0.01% de dosis efectiva de una tele de tórax o lo equivalente a 10 minutos de radiaciones naturales, esta técnica también es relativamente insensible a las variaciones ocasionadas por la talla, densidad ósea, espesor de tejidos blandos e incluso al movimiento, el equipo es fácil de instalar.

Los estudios de dosimetría que se realizaron para esta técnica concluyeron que es una técnica con nivel de seguridad aceptable en las diferentes etapas de la vida (H) En la revisión de Todd, al respecto se menciona que los resultados de estos estudios demuestran que la dosis efectiva para medir el Pb. en hueso mediante XRF en tibia representa el 0.2% de la dosis requerida para tomar una placa

radiografica dental o menos del 1% de la dosis efectiva para tomar un teleradiografía de torax, el equivalente aproximadamente de 10 min de dosis efectiva que provee la radiación natural. Wedeen y HHu, han demostrado que los resultados de las mediciones de Pb en tibia correlacionan ($r=0.9$) con las pruebas de movilización de Pb. con quelantes del tipo del EDTA.

Metodología

Antes de iniciar el estudio se realiza una normalización de la técnica mediante un registro que conforma lo que se llama curva "elástica" que representa la cantidad de fósforo y calcio predominantemente en el tejido óseo.

La calibración del instrumento se realiza mediante la aplicación de la técnica a "fantasmas" con una concentración conocida de Pb, la cual es verificada mediante procedimientos químicos usando ICP-MS. Dado que el instrumento cuenta con un sistema de captación continuo sin un estimado, las determinaciones pueden oscilar incluso con valores negativos, cuando los valores de contenido en Pb. se acercan a cero. Los estudios de validación de la técnica han sido realizados, comprobando por métodos comparación de los niveles obtenidos con los obtenidos por métodos químicos de concentraciones de Pb de los fantasmas empleados.

Para iniciar el estudio se coloca al paciente en posición de sentado y se realiza aseo de la rodilla y la pierna que se van a emplear en la medición es aseada con una solución al 50% de alcohol isopropílico, el retrodispersor es colocado de manera perpendicular a la superficie ósea de la tibia a 30° en dirección lateral de la rótula.

La reproductibilidad de la técnica para determinación de Pb óseo con L-XRF es particularmente alta: En determinaciones repetidas en 35 sujetos se demostró una correlación interclase de 0.84 y 0.82 para la tibia y la rótula respectivamente.

Determinación de filtrado glomerular por depuración de creatinina ⁵⁴

Rigurosamente la evaluación del filtrado glomerular, requiere de un marcador ideal cuya definición actualmente aceptada, es una sustancia filtrada completamente en el riñón, que no se metabolice a nivel tubular, por tanto se excretada rápidamente y que únicamente se excrete por vía renal. La determinación del filtrado glomerular no puede ser realizada de manera directa, se basa en el índice de aclaramiento de una sustancia "x" mediante la siguiente fórmula.

$$C_x = U_x V / P_r \quad \text{Donde}$$

C_x = Aclaramiento de la sustancia x

U_x = Concentración urinaria de la sustancia x

V = Volumen urinario acumulado

P_r = Concentración plasmática de la sustancia x

El valor para el aclaramiento renal esta en relación a la eficiencia de la excreción: una mayor concentración de la sustancia en el plasma incrementa la intensidad del aclaramiento, tomando en cuenta que la sustancia ideal no tiene metabolismo tubular significa que la excreción es puramente glomerular y esta debe ser muy similar a la concentración urinaria de la sustancia x.

La estimación del filtrado glomerular mediante la depuración de creatinina, esta basado en 2 aceveraciones fundamentales: 1) La creatinina es un marcador óptimo para la determinación de la función renal porque su tasa de filtración es igual a su excreción urinaria, 2) el metabolismo de la creatinina es constante (con generación del metabolito y excreción constante), por lo cual la relación entre la concentración plasmática y la urinaria pueden ser inversamente relacionadas con la filtración glomerular.

La creatinina es un metabolito cuya generación esta influenciada por la edad, la complexión física, el sexo, sin embargo la determinación de la función glomerular a partir de ella para normar decisiones clínicas al respecto con un buen margen de error si el método empleado para la determinación fue adecuada.

BIBLIOGRAFIA .

1. Levinson DJ. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. *En: D. McCarthy: Arthritis and allied conditions*. 12a edición, 1993, Lea and Febiger, Philadelphia, PA, págs. 1773-1806.
2. Kelly WN. Crystal associated synovitis: Gout. *En: WN Kelly: Textbook of Rheumatology*, 4a edición, 1993, WB Saunders Co, Philadelphia, PA. págs. 1291-1336.
3. Pascual E. Hyperuricemia and gout. *Curr Op Rheumatol* 1994 6(4) 454-8
4. Garcia C, Guzmán S, Vázquez Mellado. Coronary Heart Disease And Metabolic Abnormalities in gout. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9) supp: s122(337)
5. Yu T, Berger L. Renal disease in primary gout: a study of 253 gout patients with proteinuria. *Semin Arthritis Rheum* 1975; 4:293-305.
6. Berger L, Yu T. Renal function in gout. IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow up studies. *Am J Med* 1975;59:605-613
7. Yu T, Berger L, Dorph DJ, Smith H. Renal function in gout. V. Factors influencing the renal hemodynamics. *Am J Med* 1979;67:766-71
8. Yu T, Berger L. Impaired renal function in gout. *Am J Med* 1982;72:95-100.
9. Wise CM, Agudelo CA. Gouty arthritis and uric acid metabolism. *Curr Op Rheumatol* 1996;8:248-54
10. Tarng DC, Lin HY, Shong ML, Wang JS et al. Renal function in gout patients. *Am J Nephrol* 1995;15:31-7
11. Verger D, Leroux-Robert C, Ganter P, Richet G. Les tophus goutteux de la medulaire renale des uremiques chroniques. *Nephron* 1967;4:356-70.
12. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1979; 67:74-82.
13. Emmerson B.T Clinical differentiation of lead gout from primary gout. *Arthritis Rheum* 1968; 11: 623-34.
14. Linnane JW, Burry AF, Emmerson BT: Urate deposits in the renal medulla. *Nephron* 1981; 29:216-22.
15. Beck LH. Requiem for gouty nephropathy. *Kidney Int* 1986 30(2)280-7
16. Ball GV, Morgan JM. Chronic lead ingestion and gout. *South Med J* 1968;61:21-24.
17. Wedeen RP. Irregular gout: Humoral fantasy or saturnine malady. *Bull NY Acad Med* 1984 60(10) 969-79.
18. Khalil-Manesh F, Gonick H, Cohen A, Mutti A. Experimental model of lead Nephropathy. *Environ Res* 1992;58:35-54.
19. Nolan C.V. Shaikh Z.A. Lead nephrotoxicity and associated disorders: Biochemical mechanisms. *Toxicology*, 1992; 73:127-146.
20. Inglis JA, Henderson DA, Emmerson BT. The pathology and pathogenesis of chronic lead nephropathy occurring in Queensland. *J Pathol* 1978;124:65-
21. Craswell PW. Chronic lead nephropathy in Queensland: alternative methods of diagnosis. *Aust NZ J Med* 1986 16(1): 11-19

22. Reynolds PP, Knapp MJ, Baraf HS, Holmes EW: Moonshine and lead. Relationship to the pathogenesis of hyperuricemia in gout. *Arthritis Rheum* 1983;26:64.
23. Wedeen RP, Maesaka JK, Weiner B, Lipat G et al. Occupational lead nephropathy. *Am J Med* 1975;59:630-41.
24. *Weeden RP* Detection and treatment of occupational lead nephropathy. *Arch Intern Med* 1979; 139:53-57
25. Goyer RA. Mechanisms of lead and cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 46(1-3)153-62.
26. Staessen JA, Lauwerys R, Buchet JP, Bulpitt CJ et al. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. *New Engl J Med* 1992;327:151-6
27. Batuman V, Maesaka JK, Haddad B, Tepper E et al. The role of lead in gout nephropathy. *New Engl J Med* 1981;304:520-3
28. Bernard. Metal-induced alterations of δ -aminolevulinic Acid Dehydratase *Ann New York Acad Sci* 1987; S14: 41-47.
29. Labeeuw M, Cabanne JF, Dubot P: Gout, renal failure, and lead accumulation. *Nephron* 1987;46:222.
30. Fletscher N, Mouw DR, Vander AJ. Chronic effects of lead on renin and renal sodium excretion. *J Lab Clin Med* 1980;95:759-69.
31. Hu H. Revisión de los efectos de la exposición a Pb sobre la salud. En: Hernández Avila M., Palazuelos Rendón E: "Intoxicación por Pb. en México: Prevención y control". Serie Perspectivas en Salud Pública, número 21, editado por Instituto Nacional de Salud Pública, 1995, México, Págs 25-46...
32. Hernández Avila Mauricio, Smith Donald, Meneses Fernando, Sanin Luz Helena, Hu Howard. The influence of bone and blood lead on plasma lead levels in environmentally exposed adults. *Environ Health perspect.* 1998: 106, 473 - 477.
33. Pérez Duarte F, Peña Corona MP. Niveles y tendencias de las concentraciones de Pb en la atmósfera de la ciudad de México. *En: Hernández Avila M., Palazuelos Rendón E: "Intoxicación por Pb en México: Prevención y control". Serie Perspectivas en Salud Pública, número 21, editado por Instituto Nacional de Salud Pública, 1995, México, Págs 47-56...*
34. Behringer D, Craswell P, Mohl C, Stoeppler M, Ritz E: Urinary lead excretion in uremic patients. *Nephron* 1986;42:323-9.
35. Wintberg B, Fischer R, Korte R, Bertram HP: Lead overload in patients with renal insufficiency. - *Nephron* 1990;55:96.
36. Loghman-Adham M. Renal effects of environmental and occupational lead exposure and ...: A review *Environ Health Perspect* 1997 105(9)928-39
37. Craswell PW, Price J, Boyle PD, Heazlewood VJ et al. Chronic renal failure with gout: A marker of chronic lead poisoning. *Kidney Int* 1984;26:319-23.
38. Colleoni N, D'Amico G: Chronic lead accumulation as a possible cause of renal failure in gouty patients. *Nephron* 1986;44:32-5.

39. Emerson BT. Lead stores in patients with renal insufficiency. *Nephron* 1991;58:233-4.
40. Van der Vyver FL, D'Haese PC, Visseer WJ, Elseviers MM, Knippenberg LJ, Lamberts LV, Wedeen P, De Broe ME: Bone lead in dialysis patients. *Kidney Int* 1988;33:601-7.
41. Koster J. Mobilizable lead in patients with chronic renal failure *Eur J Clin Invest* 1989 19(2) 228-33.
42. Miranda ME, Puig JG, Mateos FA, Ramos TH, Herrero E, González A, Gil A, Vázquez JO: The role of lead in gout nephropathy reviewed: pathogenic associated factor? en: Harkness RA (Ed): *Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VII, Part A*. Plenum Press, New York, 1991, 209-12.
43. Batuman V: Lead nephropathy, gout, and hypertension. *Am J Med Sci* 1993;305:241-47
44. Miranda-Carús ME, Mateos FA, Sanz AG, Herrero E, Ramos TH Puig JG: Purine metabolism in patients with gout: The role of lead. *Nephron* 1997;75:327-35.
45. Wallace SL, Robinson H, Masi A, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-200.
46. Bronfman M, Guiscafre H, Castro V et al. La medición de la desigualdad: Una estrategia metodológica, Análisis de las características socioeconómicas de la muestra. *Arch Invest Med* 1988;19:351-60.
47. Cardiel MH, Abello Banfi M, Ruiz Mercado R, Alarcón-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-english speaking patient: Validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ Di). *Clin Exp Rheumatol* 1994;11:117-21.
48. Miller D.T, Pashal D.C, Gunter E.W, Stroud P.E, De Angello. Determination of blood lead with electrothermal atomic absorption using a Pb platform and matrix modifier. *Analist*. 1987;112,1701-1704.
49. Todd C.A. McNeill, Jeffrey E.P, Peach D.E Chettle DR, Tobin J. Strosko SJ, and Rosen JC. In vivo X-Ray fluorescence of lead in bone using K X-ray Excitation with ¹⁰⁹ Cd Sources: Radiation Dosymetry Studies. *Environ Res* 1992;57:117-132
50. Hhu, Peeper L, and Goldman R. Effect of repeated occupational exposure to lead, cessation of exposure, and chelation on the levels of lead in bone. *Am J Ind Med* 1991; 20:723-35)
51. Cuan A, Pineda C, Vázquez-Mellado J, Burgos Vargas R. Hallazgos radiográficos poco reconocidos de una enfermedad común: Gota. (resumen) *Rev Mex Reumatol* 1997; 12 (suppl 1):63.
52. Vázquez-Mellado J, Cuan A, Magaña M, Pineda C et al. Intradermic tophi in gout: A case control study. 1997.
53. Shadick NA, Kim R, weiss S, Liang DS, Hu H. Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and elderly men: The normative aging study. *J rheumatol* 2000;27:1708-12
54. Blood pressure measurement and clinical evaluation. In National high blood pressure education program, of National heart, lung and blood institute. 1998.