

ACIDIFICACION URINARIA Y ARTRITIS REUMATOIDEA

JORGE E. TOBLI, MARCOS G. ROSEMFET, BARBARA HUNTER, HECTOR A. BARCELO, CARLOS RAVAGLIA, JOSE A. MALDONADO COCCO

Departamento de Medicina Interna, Hospital Alemán; Sección Reumatología, Instituto Municipal de Rehabilitación, Buenos Aires

Resumen Con el objetivo de investigar anomalías subclínicas de la función renal relacionadas con daño tubular (ATRd) en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) se estudiaron en forma prospectiva 25 pacientes: Grupo 1: 15 pacientes con AR con una edad promedio de 44 años (28-60) y un tiempo promedio de evolución de 6,5 años (1-22); Grupo 2: 10 pacientes con AR y síndrome de Sjögren (SS) con una edad promedio de 48,5 años (42-54) y un tiempo promedio de evolución de 5,2 años (1-20). Se utilizó como grupo control 20 voluntarios sanos con una edad promedio de 37 años (20-65) sin evidencia de enfermedad renal ni reumática (Grupo 3). Los pacientes de los grupos 1 y 2 no tenían otros antecedentes ni enfermedades que pudieran afectar al parénquima renal ni el medio interno. La función renal era normal. Todos los pacientes recibían antiinflamatorios no esteroideos y ninguno sales de oro y/o D-Penicilamina. En todos los casos se realizó un examen clínico, serológico (FR, FAN, Ro, La), estudio oftalmológico, evaluación de la secreción salival y en 18/25 biopsia de glándula salival menor. Se valoró la capacidad para acidificar la orina mediante la determinación del gradiente PCO_2 urinaria menos la PCO_2 venosa (U-B PCO_2). Se consideró patológico al gradiente (U-B PCO_2) menor de 30. Los resultados del gradiente PCO_2 U-B ($x \pm 2$ ds) fueron: Grupo 1 = 47 ± 26 Grupo 2 = $49,8 \pm 8,4$; Grupo 3 = $52,5 \pm 12,2$. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($F = 1,228727$) entre las medias de los tres grupos. De toda la población estudiada sólo un paciente del Grupo 1 (6,6%) presentó un gradiente PCO_2 U-B menor de 30 (el valor fue 5), el tiempo de evolución de su AR era prolongado y se encontraba activa al momento del estudio. En los grupos 2 y 3 no se encontraron alteraciones del gradiente. Concluimos que a pesar de la alta sensibilidad del método utilizado para el diagnóstico precoz del compromiso tubular, nuestra población en estudio no evidenció anomalías significativas. Además no se encontró correlación entre la serología, el estudio de biopsia de glándula salivar menor y el daño tubular. Tampoco se observó asociación entre la ingesta prolongada de antiinflamatorios no esteroideos y la ATRd.

Palabras clave: acidificación urinaria, artritis reumatoidea

La acidosis tubular renal distal (ATRd) es una entidad patológica originada en los túbulos renales cuya característica clínica es la acidosis metabólica hiperclorémica. No obstante en ocasiones esta manifestación es subclínica haciéndose difícil su diagnóstico^{1, 2}. Existen diferentes

mecanismos patogénicos a considerar dependiendo del segmento tubular comprometido; en el caso particular de la ATRd existe una incapacidad para acidificar la orina debido a la dificultad que tiene el túbulo distal de establecer un gradiente de concentración suficiente de protones entre las células tubulares y la luz tubular. El compromiso del túbulo renal puede ser congénito o adquirido y este último por su parte puede responder a múltiples etiologías siendo las más conocidas las asociadas con causas tóxicas, metabólicas o

Recibido: 9-VIII-1995

Aceptado: 16-I-1996

Dirección postal: Dr. Jorge E. Tobli, Departamento de Medicina Interna, Hospital Alemán, Pueyrredón 1640, 1118 Buenos Aires, Argentina.

inmunológicas³. Entre las enfermedades reumatológicas se encontró asociación de ATRd con Lupus Eritematoso Sistémico, Hepatitis Crónica Autoinmune, Cirrosis Biliar Primaria y síndrome de Sjögren (SS), variando la asociación con esta última entidad entre 15 y 30%, dependiendo de las series⁴.

En la Artritis Reumatoidea (AR) los desórdenes renales son menos manifiestos ya sea por lenta progresión de la enfermedad o por la utilización de estudios no adecuados para detectar el daño tubular renal.

No obstante, algunos autores como Boers y col.⁵, encontraron daño tubulointersticial, expresado por enzimuria, beta2microglobulinuria, y alteraciones en la capacidad para concentrar la orina, en 15 de 35 pacientes estudiados. También, este grupo comunicó el hallazgo de un paciente con ATRd, el cual había presentado vasculitis. Por su parte, Morris y Fudemberg⁶, describen la asociación entre ATR e hipergammaglobulinemia.

Una vez sospechada la ATR, diferentes test complementarios pueden certificar el diagnóstico. En la actualidad existen pruebas que permiten detectar en forma subclínica la afectación tubular aun cuando los test convencionales informen valores normales, permitiendo de esta manera iden-

tificar al individuo afectado y controlarlo en forma más precoz⁷.

Teniendo en cuenta las experiencias de los autores mencionados, el objetivo de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de ATRd subclínica en un grupo de pacientes con AR a través de la utilización de un test sensible y sencillo como el gradiente entre la PCO_2 urinaria- PCO_2 sanguínea (PCO_2 U-B), e intentar correlacionar los hallazgos con parámetros clínicos y de laboratorio.

Material y métodos

Fueron evaluados en forma prospectiva 25 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de AR (ACR '87)⁸ que consultaron al Servicio de Reumatología del I.M.U.R.E.P. en el período comprendido entre Julio de 1993 y Julio de 1994. Estos fueron divididos en 2 grupos:

GRUPO 1 (n = 15), 11 mujeres y 4 hombres, edad promedio 44 años (rango 22-60) con AR como única patología, el tiempo de evolución promedio fue de 6,5 años (rango 1-22).

GRUPO 2 (N = 10), 8 mujeres y 2 hombres, edad promedio 48,5 años (rango 42-54) con AR más SS asociado (Criterios Preliminares Europeos 1993)⁹, con un tiempo de evolución promedio 5,2 (rango 1-20).

TABLA 1

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Ambos sexos	Uso de drogas de acción mediata con excepción de Nivaquine
Edad entre 20 y 65 años	embarazo
Pacientes sin historia de enfermedad renal y con un clearance al momento del estudio > 60 ml/m	infecciones
Medio interno sin alteraciones	neoplasias
	sarcoidosis
	Enfermedades gastrointestinales
	Endocrinopatías
	Abuso de analgésicos
	Pacientes con diagnóstico de enfermedades relacionadas con compromiso:
	renal
	metabólico
	hepatopatías
	gamapatías
	cardiopatías
	amiloidosis

Además se utilizó un grupo de voluntarios sanos sin evidencia de enfermedad renal y/o reumática como control, GRUPO 3 (n = 20), 9 mujeres y 11 hombres, edad promedio 37 años (rango 20-65).

En la Tabla 1 se pueden observar los criterios de inclusión y exclusión que fueron utilizados. El uso de antiinflamatorios no esteroideos y/o esteroideos cualquiera fuera el tipo y la dosis no fue criterio de exclusión. La ingesta de los mismos no fue modificada en los tres meses previos al estudio.

En todos los casos se realizó un examen clínico y de laboratorio que incluyó: proteinograma, Factor Reumatoideo, test del Latex por método de Singer y Plotz, FAN por IFI con Hep 2, anticuerpos anti Ro (SS-A), La (SS-B) por microelisa.

El examen oftalmológico incluyó Rosa de Bengala, Test de Schirmer y en 18/25 pacientes se realizó biopsia de glándula salivar menor (labio inferior).

A todos los pacientes y controles se les valoró la capacidad para acidificar la orina mediante la determinación del gradiente (PCO₂ U-B).

A tal efecto se realizó una infusión continua de 500 ml de una solución de bicarbonato de sodio 1 molar a través de una vena periférica.

Las muestras de orina para la determinación de pH y PCO₂ fueron recolectadas bajo aceite mineral y procesadas dentro de los 5 minutos de emitidas.

Las muestras de sangre para PCO₂ fueron obtenidas de vena periférica y extraídas luego de mantener un pH

urinario mayor o igual a 7,8. Se consideró patológico el gradiente U-B PCO₂ menor de 30.

El pH y PCO₂ fueron medidos con electrodos y analizador de gases BMS 3 MK2. Radiometer Copenhagen, Denmark. Las determinaciones de Na y K se efectuaron mediante electrodo y microprocesador de datos ORION modelo 1020.

Para el análisis estadístico se utilizó el análisis simple de varianza para comparar las medias de los tres grupos.

Resultados

Las Tablas 2 y 3 muestran las características clínicas y de laboratorio de los pacientes estudiados.

Los resultados del gradiente PCO₂ U-B ($\bar{x} \pm 2 ds$) fueron:

Grupo 1 = 47 ± 26; Grupo 2 = 49,8 ± 8,4; Grupo 3 = 52,5 ± 12,2. No hubo diferencias estadísticamente significativas (F = 1,228727) entre las medias de los tres grupos. De toda la población estudiada sólo un paciente del Grupo 1 (6,6%) presentó un gradiente PCO₂ U-B menor de 30, (el valor fue 5), era una mujer con AR activa al momento del estudio y con un tiempo prolongado de evolución.

TABLA 2.— Manifestaciones clínicas

	AR (n = 15)	AR + SS (n = 10)
Síntomas oculares	3 (20%)	10 (100%)
Síntomas bucales	2 (13,3%)	5 (50%)
Queratoconjuntivitis sicca	1 (6,6%)	10 (100%)
Biopsia glándula salivar	5/8 (62%)	10 (100%)

TABLA 3

Laboratorio	AR n = 15	AR + SS n = 10
Factor reumatoideo	10 (66,6%)	6 (60%)
Anticuerpos anti Ro	0/13	1/9 (11,1%)
Anticuerpos anti La	0/13	0/9
FAN	0/9	3/7 (42,8%)
Hipergammaglobulina	9/12 (75%)	9/9 (100%)

No se encontró correlación entre la clínica, serología y el compromiso tubular.

Discusión

La AR es una enfermedad sistémica caracterizada por inflamación crónica articular y un espectro de manifestaciones extraarticulares; siendo una de ellas la afectación renal¹⁰. La misma puede ser: a) una nefropatía generada a partir de fenómenos vasculíticos¹¹, b) secundaria a la toma de diversos antiinflamatorios no esteroideos y/o D-Penicilamina, oro¹²; o bien manifestarse como c) amiloidosis en los pacientes con tiempo de evolución prolongada¹³.

En el caso de compromiso tubular en AR son pocas las comunicaciones encontradas y en general es difícil determinar si estamos en presencia de AR pura o bien si son pacientes con otras enfermedades autoinmunes asociadas como el SS en donde la afectación del túbulo está plenamente comprobada^{14, 15, 16}.

La ATRd es una tubulopatía descrita en diversas enfermedades autoinmunes, dentro de los mecanismos patogénicos que se barajan como generadores de daño tubular se consignan:

a) Infiltración linfocitaria localizada, b) Fenómenos vasculíticos, c) Depósito a nivel de los túbulos de inmunocomplejos, d) Precipitación de proteínas monoclonales^{1, 17}. Analizando nuestro estudio, tanto en el grupo 1 como en el grupo 2, se observó hipergammaglobulinemia policlonal. Este hallazgo a diferencia de lo comunicado por Morris y Fudemberg⁶, y coincidiendo con lo oportunamente descrito por Boers y col.⁵, no se relacionó con ATR.

Con respecto a la terapéutica, ambos grupos estudiados recibieron antiinflamatorios no esteroideos en forma prolongada, por lo que se presume que los mismos no ejercerían ninguna acción en la producción de ATR.

Muchas veces existen formas incompletas de ATR, difíciles de diagnosticar con los estudios complementarios habitualmente utilizados.

El gradiente U-B PCO₂ es una prueba sencilla y altamente sensible en la detección de ATRd, poniendo de manifiesto valores patológicos en pacientes con incapacidad de bajar el pH urinario durante la acidosis.

En la población estudiada sólo 1 de 15 pacientes (6,6%) presentó un gradiente U-B PCO₂ patológico. Si bien el número de casos estudiados es pequeño, no obstante, podemos intuir que la frecuencia de ATRd en pacientes con AR es baja, ya que al utilizar un método altamente sensible, sólo en un individuo de larga evolución de su patología reumática se encontró esta alteración. Finalmente al intentar relacionar este hecho con elementos clínicos o de laboratorio no se encontró ningún dato relevante.

Summary

Urinary acidification and rheumatoid arthritis

The aim of this study was to investigate subclinical abnormalities in renal function suggestive of incomplete distal renal tubular acidosis (DRTA) in patients with rheumatoid arthritis (RA), using the gradient between PCO₂ in urine and blood (U-B PCO₂ gradient), which is a simple and sensitive test.

We prospectively selected 45 patients in three groups (G). G 1 (n = 15p), with RA, mean age 44 years and mean disease duration 6.5 years. G2 (n = 10 p), with RA and Sjögren's syndrome (SS), mean age 47 years and mean disease duration 6.6 years. G 3 (n = 20) healthy volunteers, no history neither renal nor rheumatic diseases, mean age 37 years. Patients in G1 and G2 had no history of concurrent disease affecting renal parenchyma, their acid-base status and renal function were normal (Creatinine clearance above 70 ml/min/1.73m²).

All patients received NSAIDs but none gold salts and/or D-Penicillamine. The ability to acidify the urine was evaluated in all cases by U-B PCO₂ gradient, after a 500 ml NaHCO₃ continuous infusion 1 molar solution through a peripheral vein. U-B PCO₂ lower than 30 was considered pathological and diagnostic for DRTA. The urinary specimen for pH and PCO₂ were kept under mineral oil and processed within 5 minutes of excretion. The blood samples for PCO₂ were obtained from a peripheral vein and measured after obtaining a urinary pH 7.8 or above, pH and PCO₂ were measured with a BMS 3 MK2 Radiometer, Copenhagen Denmark electrode and analyzer.

The U-BPCO₂ results were (\bar{x} 2 sd): G1 = 47 ± 26; G2 = 49.8 ± 8.4; G3 = 52.5 ± 12.2. There were no statistical differences among the three

groups ($F = 1,228727$). In the G1, a single patient presented U-B PCO_2 lower than 30 (U-B $PCO_2 = 5$), having a long active disease at the evaluation time. In G2 and G3 no gradient alterations were recorded.

We conclude, in spite of the fact that U-B PCO_2 gradient is a very useful and sensitive tool for detecting dRTA, that there was no correlation between incomplete type dRTA and RA or between incompleta dRTA and RA associated to SS. In addition, no association was found between NSAID intake and dRTA.

Bibliografía

1. Rose BD. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 4th ed, New York: McGraw-Hill, 1994; 572-86.
2. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type I) renal tubular acidosis. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 84-99.
3. Halperin ML, Goldstein MB. Metabolic acidosis. In: Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, Electrolyte and acid-base physiology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1994; 67-144.
4. Toblli JE, Findor J, Sorda J, Bruch Igartua E, Hasenclever K, Collado H. Latent distal renal tubular acidosis (dRTA) in Primary Biliary Cirrhosis (PBC) and Chronic Autoimmune Hepatitis (CAH). *Acta Gastroent Latino Amer* 1993; 23: 235-8.
5. Boers M, Dijkmans BAC, Breedveld FC, Camps JAJ, Chang PC, van Brummelen P et al. Subclinical renal dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 95-101.
6. Morris RC, Fudenberg HH. Impaired renal acidification in patients with hypergammaglobulinemia. *Medicine (Baltimore)* 1967; 46: 57-69.

7. Toblli JE, Findor J, Sorda J, Bruch Igartua E. Cirrosis biliar primaria y acidosis tubular renal distal latente. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 89.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
9. Vitali C, Bombardieri S, Moustsopoulos H, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
10. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Isselbacher KJ, et al (eds) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 th. ed New York McGraw-Hill 1994; 1648-55.
11. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
12. Gladdock RJ, Cohen AH, Adler SG, Ward HJ. Secondary glomerular diseases. In: Brenner BM, Rector CR Jr (eds) The Kidney, 4th ed. Philadelphia: Saunders 1991; 1280-368.
13. Striker LJ, Olson JL, Striker GE. The renal biopsy, 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1990; 117-64.
14. Cohen EP, Bastani B, Cohen MR, Kolner S, Hemken P, Gluck SL. Absence of $H^+ATPase$ in cortical collecting tubules of a patient with Sjögren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 264-71.
15. Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ, Stahl N, Antonovich T, Chuset T. Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. *Am J Med* 1978; 64: 955-60.
16. Kubo S, Hiroshige K, Osajima A, Takasugi M, Kuroiwa A. Autopsy findings of primary Sjögren' s syndrome with end-stage renal failure. *Nephron* 1993; 65: 485.
17. Fang LST. Light-chain nephropathy. *Kidney Int* 1985; 27: 582-92.

- - - -

Everybody knows that pestilences have a way of recurring in the world; yet somehow we find it hard to believe in ones that crash down on our heads from a blue sky.

Todos sabemos que las pestes tienen una manera de reaparecer en el mundo; sin embargo, nos resulta difícil creer en las que nos caen sobre la cabeza desde un cielo azul.

Albert Camus (1913-1960)

La peste (The plague), 1947