



Departamento de Estomatología

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Tesis Doctoral

**MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE
HEMODIÁLISIS MEDIANTE EL ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LA SALIVA
Y LA DETERMINACIÓN DE AMONIO EN EL AIRE EXHALADO**



Joana Figueiredo Reis Pereira Garcez

Santiago de Compostela, 2014





El **Dr. Pedro Diz Dios**, profesor del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela

El **Dr. Jorge Serafín Sobrado Marinho**, médico adjunto del Servicio de Estomatología del Instituto Portugués de Oncología Francisco Gentil

El **Dr. Jacobo Limeres Posse**, profesor del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela

HACEN CONSTAR:

Como Directores de la Tesis Doctoral que lleva por título **“MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE HEMODIÁLISIS MEDIANTE EL ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LA SALIVA Y LA DETERMINACIÓN DE AMONIO EN EL AIRE EXHALADO”**, realizada por la Licenciada en Odontología Dña. Joana Figueiredo Reis Pereira Garcez, que cumple todos los requisitos para ser presentada y defendida ante el oportuno Tribunal para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela.

Dr. Pedro Diz Dios

Dr. Jorge S. Marinho

Dr. Jacobo Limeres Posse

D. Joana Figueiredo

Santiago de Compostela, 31 de julio de 2014



Agradecimientos

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a los Directores de este trabajo, los Drs. Pedro Diz y Jacobo Limeres, del Departamento de Estomatología de la Universidad de Santiago de Compostela y al Dr. Jorge S. Marinho del Instituto Portugués de Oncología Francisco Gentil, así como a las siguientes personas e instituciones cuya participación ha sido imprescindible para su elaboración:

Al Grupo Interdisciplinar de Bioestadística -GRID[ECMB]- del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Santiago de Compostela, que realizó el análisis estadístico de los resultados.

A Paulo y Pedro por el apoyo sin duda fundamental para poder equilibrar la balanza personal y profesional, e infundirme ánimo, cariño y serenidad para poder llevar a cabo este otro proyecto en la vida.

A mis padres y a mi hermano, personas que desde el primer momento me brindaron y me brindan todo el apoyo, colaboración y cariño sin ningún interés.

A Dr. Alfredo Loureiro, Director del Servicio de Nefrología del Instituto de Oncología Francisco Gentil de Oporto por la apertura del servicio al trabajo de campo y recogida de datos, y por el entusiasmo manifestado.

A Dr Luis Araújo, Director del Departamento de Patología Clínica del Instituto de Oncología Francisco Gentil de Oporto, por su ayuda y disponibilidad para la resolución de las técnicas analíticas de la saliva.

Al Profesor João Leite Moreira, Docente en el Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Católica Campus Viseu, por el apoyo y colaboración.

A mis compañeros Profesores del Departamento de Ciencias Dentales del Instituto Superior de Ciencias de la Salud-Norte de Paredes (Portugal), que me han demostrado su total confianza a lo largo de toda mi trayectoria docente e investigadora.



Resumen/abstract

Monitoring the response to hemodialysis treatment by biochemical analysis of saliva and determination of ammonia levels in exhaled air

Introduction

Renal failure is a process that expresses a loss of functional capacity of the nephrons, independently of its aetiology. Although acute renal failure is reversible in the majority of cases, chronic renal failure (CRF) presents a progressive course towards terminal renal failure, even if the cause of the initial nephropathy disappears. Chronic Kidney Disease (CKD) has received increasing attention since publication of the National Kidney Foundation's chronic kidney disease guidelines in 2002. This document described a 5-stage CKD classification system, using microalbuminuria and estimated glomerular filtration rate (GRF) to define the level of kidney damage. When the GFR is < 15 ml/min (terminal renal failure), it is necessary to start renal replacement therapy to avoid the serious medical complications which can lead even to the death of the patient. Hemodialysis is the most widely used renal replacement technique.

Chronic renal failure can give rise to a wide spectrum of oral manifestations affecting the hard and/or soft tissues of the mouth. There is no consensus in the literature regarding the predisposition of these patients to dental caries. Most studies demonstrated that hemodialysis patients have lower prevalence of caries while other investigations show higher dental caries rates. Several studies showed that oral hygiene care is reduced in end stage renal disease patients compared with controls. Most studies have reported high levels of dental plaque and calculus, increased number of teeth with clinical attachment loss, more missing teeth and gingival inflammation in the terminal renal failure population than in healthy control subjects.

Dialysis leads to systemic dysfunctions as well as alterations in the salivary flow and the biochemical composition of the saliva. Salivary function including lubrication, buffering action, maintenance of tooth integrity, antibacterial activity, and taste and digestion, may be disturbed by saliva flow and biochemical alterations. The distinctive odor of the breath of patients with renal failure, usually termed the

“uremic fetor” is frequently described as ammoniacal and its potency is generally believed to reflect the uremic state. It has been suggested that the analysis of ammonia in exhaled air has the potential to be an effective substitute for Blood Urea Nitrogen (BUN) for monitoring the effectiveness of hemodialysis.

The main aims of this study are: to determine the ammonia levels in exhaled air in terminal renal failure patients before and after a hemodialysis session, by applying a new colorimetric test; to analyze if any relationship exists between the organoleptic mouth-odor ratings and the ammonia levels in exhaled air; and to investigate if there is any correlation between the ammonia concentrations in exhaled air, blood and/or saliva.

Patients and Methods

This study has been designed as an observational, case-control study and was performed in the Francisco Gentil Portuguese Institute of Oncology (Oporto, Portugal). The patients regularly attended the Nephrology Department, and the analysis of the biochemical parameters was performed in the Department of Biochemistry and Clinical Analysis. This project was approved by the Hospital Ethics Committee of the Francisco Gentil Portuguese Institute of Oncology (Oporto, Portugal). Informed consent to participate in the trial was obtained from all the participants.

The inclusion criteria applied to select the participants were: a GFR < 60 ml/min and to be under hemodialysis therapy for patients, and a GFR > 90 ml/min for healthy controls. The study group was formed of 44 patients with Moderate to Severe CRF (GFR = 15-60 ml/min) or with Terminal CRF (GFR < 15 ml/min); 26 were women and 18 men; the mean age was 69.80 ± 10.0 years and the mean weight was 64.1 ± 12.1 kg. The control group was formed of 44 subjects matched for age (mean age = $69.36 \pm 10,03$ years) and gender, but the mean weight was 75.59 ± 4.21 kg.

A single general dental practitioner performed an intraoral examination of each patient and control subject, collecting the following data: number of decayed, missing and filled teeth (DMF index); supragingival plaque accumulation (simplified Greene and Vermillion oral hygiene index); calculus deposits (Ramfjord calculus index); gingival inflammation; depth of periodontal pockets of the

Ramfjord teeth; clinical attachment loss (modified Ramfjord periodontal disease index); and degree of tooth mobility.

Blood samples were taken from both patients and controls to determine the creatinine concentration, the creatinine clearance (calculated by using the Cockcroft-Gault formula), and the urea concentration. Blood samples were collected before and after a hemodialysis session, on the same day that the intraoral examination was performed.

Saliva samples were also collected from the patients and controls before and after the dialysis session. To collect the saliva specimens, the patients were in a seated position, with the head and trunk inclined forwards at approximately 45 degrees; a cotton-wool roll from a saliva collection kit (Salivette®, product: 51.1534, Sarstedt Ltd., Nümbrecht, Germany) was placed at the base of the tongue and was withdrawn by the observer after five minutes and introduced into a polypropylene tube at room temperature. This tube was immediately centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes, after which the cotton-wool roll and its support were withdrawn. The total volume of saliva was determined by aspiration from the collection tube using a calibrated pipette (Pipet-Aid Plain; 4-000-110 0.0 ml, Drummond Scientific Company, Broomall, PA, USA). The salivary flow was defined as the total volume of saliva produced per unit time (ml/min). The samples of saliva were stored at -30°C until they were processed. The salivary concentrations of creatinine, urea, sodium, potassium, chloride, calcium and alpha-amylase, were determined with an analyzer Olympus AU460 (Olympus Diagnostics Systems, Center Valley, PA, EE.UU.), applying conventional techniques (colorimetric-kinetic, Arsenazo III and selective electrode methods). Salivary pH was determined by using indicator strips (Neutralit® MERCK) to measure the pH range of 5.0-10.0 by a colorimetric scale.

All the patients underwent an organoleptic assessment of breath performed by two judges, before and after the hemodialysis session. The odour intensity was scored on a 0 to 5 intensity scale as described by Rosenberg et al (1991), where 0 is a concentration of odorant below threshold, and 5 indicates concentrations that are extremely strong and, it is assumed, close to saturation.

In order to quantify the ammonia concentration in exhaled air, a special device –which represents a modification of the one typically used for ambient air monitoring– was developed. The same operator performed a total of two instrumental tests to each patient: a first pre-dialysis collection followed by another immediately after the end of the hemodialysis session. For the collection of exhaled breath samples, subjects would directly breathe into Tedlar bags, thus providing a noninvasive collection technique that was readily accepted by the patients. A 1-L breath sample was collected from a single deep exhaled breath. After collection of exhaled breath, the Tedlar bags were connected to a colorimetric tube (Kitagawa Precision Gas Detector Tubes N° 105SD Ammonia 0.1-20 ppm) coupled to a manual vacuum pump (Kitagawa AP-20). The exhaled breath sample was 5 times pulled through the tube allowing the chemical reagents within the tube to change color and then the gas concentration could be read directly from a graduated scale on the tube.

The results obtained in the present study were analyzed using the SPSS version 12.0 statistical package for Windows (SPSS, Chicago, EE.UU.). T-test or Mann-Whitney U test were used to study the quantitative variables. Fisher's exact test or the FxC Chi squared test were used to study the qualitative variables. Pearson's correlation analysis was done to compare the quantitative variables and simple regression model was used when a significant correlation was found. In addition to univariate analysis, a multivariate analysis was performed using a binary logistic regression to study the correlation between qualitative and quantitative variables. Statistical significance was taken as a value of $p < 0.05$.

Results

No significant differences were detected between patients and controls in the number of decayed teeth. The mean number of missing teeth was higher in the patients than in the controls, this difference was statistically significant ($p = 0.018$). There were six patients and one control who were totally edentate. The mean number of filled teeth was significantly lower in the patients than in the controls ($p < 0.021$). Statistically significant differences were observed in the supragingival plaque accumulation between the two groups ($p < 0.001$). CRF patients

showed more supragingival plaque deposits than controls. Calculus deposition was significantly higher in CRF patients than in controls ($p < 0.001$). Patients with CRF also had more gingival inflammation than controls, this difference being statistically significant ($p = 0.01$). Regarding the presence of periodontal pockets, significant differences between the two groups were found, this was higher in patients with CRF compared with controls ($p = 0.001$). The percentage of subjects with loss of insertion was significantly higher among the patients than in controls ($p = 0.017$). No significant differences were detected between the two groups with respect to tooth mobility.

In the CRF patients, the mean serum levels of creatinine and urea, as well as the values of creatinine clearance were significantly higher than in the controls ($p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively).

Before a hemodialysis session, the salivary volume was significantly lower in CRF patients than in controls ($p < 0.001$). The mean salivary concentrations of urea and creatinine in patients with CRF were higher than in the controls; these differences were statistically significant ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). The mean concentrations of sodium, potassium and chloride were significantly higher in the CRF patients than in the controls ($p = 0.002$, $p < 0.001$ and $p = 0.001$, respectively). The calcium concentration was also significantly higher in CRF patients than in controls ($p = 0.002$). In relation to the alpha-amylase enzyme, detected levels were higher in the patients with CRF than in the controls, this difference reaching statistical significance ($p = 0.01$). The mean salivary pH values were lower in CRF patients than in controls, resulting in a statistically significant difference ($p = 0.01$).

In the CRF group, a statistically significant positive correlation ($p < 0.001$) was detected between the serum creatinine and salivary creatinine concentrations ($R^2 = 0.328$). A statistically significant positive correlation ($p < 0.001$) was also detected between the serum creatinine and salivary urea concentrations ($R^2 = 0.351$). A statistically significant positive correlation ($p < 0.001$) was detected between the plasma and salivary urea concentrations ($R^2 = 0.630$).

When patients underwent a hemodialysis session, it was detected a statistically significant decrease in serum levels of

creatinine, urea, phosphorus, sodium and potassium in relation to those obtained before dialysis ($p < 0.001$). Serum calcium was the only parameter that did not change substantially after dialysis. After a dialysis session a significant decrease in salivary flow ($p < 0.001$) was detected. A statistically significant reduction of salivary concentration of urea ($p < 0.001$), creatinine ($p < 0.001$), potassium ($p = 0.003$), chlorine ($p < 0.001$) and amylase ($p = 0.04$) was also demonstrated. In contrast, serum concentrations of sodium and calcium did not vary substantially.

Applying the colorimetric technique we have described, the ammonia concentration in exhaled air was undetectable in all control participants. In CRF patients, before undergoing hemodialysis, the ammonia concentration in the air showed a statistically significant relationship with the levels of both serum urea ($p < 0.001$; $R^2 = 55.23$) and salivary urea ($p < 0.001$; $R^2 = 24.09$). The detection of ammonia in exhaled air in CRF patients after a hemodialysis session, kept a statistically significant relationship with the concentration of urea in blood ($p = 0.009$).

Before a hemodialysis session, a statistically significant correlation was found between the degree of "uremic fetor", and both the serum and the salivary urea concentrations ($p < 0.001$). The relationship between the intensity of "uremic fetor" and ammonia concentration in exhaled air was statistically significant ($p = 0.001$), but mainly at the expense of the highest category ("intense") *versus* the others.

Conclusions

The collection of breathing air samples in polyvinyl fluoride bags and subsequent analysis using colorimetric tubes, provides a simple, non-invasive technique that allows the determination of ammonia concentration in exhaled air of CRF patients and the assessment of postdialysis variations without needing a sanitary infrastructure.

The organoleptic olfactory test scores correlate with predialysis plasma and salivary urea concentrations. This method is reproducible in terms of interobserver reliability, although the score categories are not discriminatory in relation to ammonia levels in exhaled air.

The exhaled breath ammonia levels determined by colorimetric tubes correlate with the blood urea concentration before and after the hemodialysis, so this technique could be applied to the monitoring of patients with terminal CRF in interdialytic periods, and monitoring the response to dialysis treatment.





Índice

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 21 |
| 1.1. Insuficiencia renal crónica. Generalidades..... | 23 |
| 1.1.1. Definición | 23 |
| 1.1.2. Fisiopatología | 23 |
| 1.1.3. Etiología..... | 27 |
| 1.1.4. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio..... | 28 |
| 1.1.5. Pruebas de función renal | 30 |
| 1.1.6. Tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica | 32 |
| 1.2. UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA A NIVEL MUNDIAL | 36 |
| 1.3. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL Y ESTADO DE SALUD ORAL | 41 |
| 1. 4. LA SALIVA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL | 47 |
| 1.5. AMONÍACO EN EL AIRE EXHALADO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL..... | 51 |
| 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS | 57 |
| 3. PACIENTES Y MÉTODOS | 61 |
| 3.1. Selección del grupo de estudio | 64 |
| 3.2. Determinación del estado de salud oral | 65 |
| 3.3. Determinación de parámetros bioquímicos en sangre..... | 68 |
| 3.4. Determinación de parámetros bioquímicos en saliva | 71 |
| 3.6. Análisis estadístico de los resultados | 79 |
| 4. RESULTADOS..... | 81 |
| 4.1. Estado de salud oral del grupo de estudio y del grupo control | 83 |
| 4.2 PARÁMETROS ANALÍTICOS EN EL GRUPO DE ESTUDIO ANTES DE LA DIÁLISIS Y EN EL GRUPO CONTROL | 85 |
| 4.2.1. Bioquímica sanguínea | 85 |
| 4.2.2. Bioquímica salival..... | 86 |

| | |
|---|------------|
| 4.2.3. Relación entre bioquímica sanguínea y salival..... | 87 |
| 4.2.4. Relación entre bioquímica salival y estado de salud oral | 90 |
| 4.3. PARÁMETROS ANALÍTICOS DEL GRUPO DE ESTUDIO ANTES Y DESPUÉS DE LA DIÁLISIS | 95 |
| 4.3.1. Variaciones de los parámetros bioquímicos sanguíneos | 95 |
| 4.3.2. Variaciones de los parámetros bioquímicos salivales | 95 |
| 4.4. CONCENTRACIÓN DE AMONIO EN EL AIRE EXHALADO | 96 |
| 4.4.1. Concentración de amonio en el aire exhalado en el grupo de estudio antes de la diálisis y en el grupo control | 96 |
| 4.4.2. Concentración de amonio en el aire exhalado en el grupo de estudio después de la diálisis | 97 |
| 4.5. FETOR URÉMICO..... | 98 |
| 4.5.1. Cuantificación del fetor urémico..... | 98 |
| 4.5.2. Fetor urémico y parámetros bioquímicos en el grupo de estudio antes de la diálisis..... | 98 |
| 5. DISCUSIÓN | 101 |
| 5.1. Selección del grupo de estudio | 103 |
| 5.2. Estado de salud oral e insuficiencia renal crónica..... | 105 |
| 5.2.1. Índice CAO | 105 |
| 5.2.2. Ausencias dentarias..... | 107 |
| 5.2.3. Caries y obturaciones | 110 |
| 5.2.4. Acúmulo de placa | 112 |
| 5.2.4. Acúmulo de cálculo | 116 |
| 5.2.6. Inflamación gingival..... | 117 |
| 5.2.7. Bolsas periodontales | 118 |
| 5.2.8. Pérdida de inserción..... | 118 |
| 5.2.9. Movilidad dentaria | 120 |
| 5.3. Flujo, urea, ionograma y pH salivales..... | 121 |
| 5.4. Evaluación del fetor urémico..... | 126 |
| 5.5. Evaluación de la concentración de amonio en el aire exhalado | 128 |
| 6. CONCLUSIONES | 133 |
| 7. REFERENCIAS..... | 137 |

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabla 1. | Principales funciones del riñón | 24 |
| Tabla 2. | Clasificación de la insuficiencia renal crónica en función del filtrado glomerular renal (FGR) (National Kidney Foundation, 2002) | 26 |
| Tabla 3. | Distribución de las causas de insuficiencia renal crónica en España | 28 |
| Tabla 4. | Principales signos y síntomas en la insuficiencia renal crónica (<i>modificada de Bonet Plá et al, 2000</i>) | 29 |
| Tabla 5. | Principales hallazgos de laboratorio en la IRC (<i>modificada de Elola Gómez et al, 2000</i>) | 30 |
| Tabla 6. | Tasa de incidencia de pacientes con tratamiento sustitutivo de insuficiencia renal crónica por millón de habitantes en 2010 | 36 |
| Tabla 7. | Tasa de prevalencia acumulada de pacientes con tratamiento sustitutivo de insuficiencia renal crónica por millón de habitantes en 2010 | 37 |
| Tabla 8. | Concentración de diferentes gases en el aire exhalado (<i>modificada de Hibbard y Killard, 2011</i>)..... | 52 |
| Tabla 9. | Índices de higiene oral, estado de salud dental y periodontal | 66 |
| Tabla 10. | Protocolo de recogida de muestras sanguíneas | 68 |
| Tabla 11. | Procedimientos utilizados para la determinación de los parámetros bioquímicos sanguíneos | 70 |
| Tabla 12. | Procedimientos utilizados para la determinación de los parámetros bioquímicos salivales..... | 74 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 13. Número de dientes ausentes, cariados y obturados, acúmulos de placa supragingival y cálculo, inflamación gingival, bolsas periodontales, pérdida de inserción y movilidad dentaria, en los pacientes con insuficiencia renal crónica –IRC– (n= 44) y en los controles (n= 44)..... | 84 |
| Tabla 14. Parámetros bioquímicos evaluados en sangre en los pacientes con insuficiencia renal crónica –IRC– (n= 44) y en los controles (n= 44)..... | 85 |
| Tabla 15. Parámetros bioquímicos evaluados en saliva en los pacientes con insuficiencia renal crónica –IRC– (n= 44) y en los controles (n= 44) | 87 |
| Tabla 16. Relación entre los parámetros bioquímicos evaluados en sangre y saliva en los pacientes IRC antes de la diálisis | 89 |
| Tabla 17. Relación entre los parámetros bioquímicos evaluados en sangre y saliva en los controles | 90 |
| Tabla 18. Diferencias entre las categorías de fotor urémico para discriminar la concentración de amonio en el aire exhalado | 100 |
| Tabla 19. Índice cao/CAO en niños y adolescentes con insuficiencia renal crónica..... | 106 |
| Tabla 20. Índice CAO en adultos con insuficiencia renal crónica..... | 107 |
| Tabla 21. Prevalencia de caries en niños y adolescentes con insuficiencia renal crónica (IRC) | 111 |
| Tabla 22. Acúmulo de placa dental en niños y adolescentes con insuficiencia renal crónica (IRC) | 114 |
| Tabla 23. Acúmulo de placa dental en adultos con insuficiencia renal crónica | 115 |
| Tabla 24. Acúmulo de cálculo en adultos con insuficiencia renal crónica (IRC) | 116 |
| Tabla 25. Enfermedad periodontal en adultos con insuficiencia renal crónica | 119 |

Tabla 26. Flujo salival en adultos con insuficiencia renal crónica 121

Tabla 27. Concentración salival de urea en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)..... 123

Tabla 28. Ionograma salival en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)..... 125



FIGURAS

| | | |
|------------------|--|-----|
| Figura 1. | Determinación del aclaramiento de creatinina..... | 32 |
| Figura 2. | Componentes del dispositivo para la determinación cuantitativa de amonio en el aire exhalado | 76 |
| Figura 3. | Modo de empleo del dispositivo para la determinación cuantitativa de amonio en el aire exhalado | 77 |
| Figura 4. | Lectura de la concentración de amonio directamente en una escala impresa en el tubo colorimétrico (color amarillo) | 78 |
| Figura 5. | Relación entre la detección de amonio en el aire exhalado (ppm) y la concentración sérica de urea pre-diálisis (mmol/L)..... | 96 |
| Figura 6. | Relación entre la detección de amonio en el aire exhalado y la concentración sérica de urea post-diálisis (mmol/L)..... | 97 |
| Figura 7. | Relación entre la intensidad del feto urémico y la concentración sérica de urea (mmol/L) | 99 |
| Figura 8. | Relación entre la intensidad del feto urémico y la concentración salival de urea ($\mu\text{mol/L}$)..... | 99 |
| Figura 9. | Relación entre la intensidad del feto urémico y la concentración de amonio en el aire exhalado (ppm) | 100 |



1. **Introducción**_____



1.1. Insuficiencia renal crónica. Generalidades

1.1.1. Definición

La insuficiencia renal (IR) es un proceso que expresa la pérdida de capacidad funcional de las nefronas, independientemente de cual sea su etiología. Se clasifica en aguda, subaguda y crónica en base a la forma de aparición y, sobre todo, a las posibilidades de recuperación de la lesión estructural. Mientras que la IR aguda es reversible en la mayoría de los casos, la forma subaguda lo es en menor proporción, y la insuficiencia renal crónica (IRC) presenta un curso progresivo hacia la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) (Pérez Martínez et al, 2005). La progresión varía en función de la etiología de la enfermedad y de las características del propio paciente, pudiendo experimentar aceleraciones (nefrotoxicidad, deshidratación, etc.) o enlentecimientos (según las medidas terapéuticas implantadas) (Ferrer Tomás y Hernández Jara, 2001).

1.1.2. Fisiopatología

La unidad básica del riñón es la nefrona, contabilizándose alrededor de 1 millón en cada riñón. La nefrona está constituida por un componente que actúa como filtro –el glomérulo– y un sistema de transporte –el túbulo–. El flujo sanguíneo renal en un adulto es aproximadamente de 1,1 litro por minuto. El filtrado glomerular renal (FGR) es el volumen de plasma filtrado por los riñones por unidad de tiempo (aproximadamente 125 ml/min). La cantidad de plasma filtrado al día oscila entre 135 y 160 litros. Para prevenir la pérdida de líquidos, entre el 98 y el 99% del FGR es reabsorbido por los túbulos, por lo que de los 150 litros de orina primaria que se producen

diariamente sólo se eliminan 1 ó 2 litros como orina. El riñón tiene 3 tipos de funciones: depuradora, de regulación hidroelectrolítica y del equilibrio ácido base, y de secreción hormonal (Tabla 1).

La composición del organismo ha de mantenerse constante dentro de estrechos márgenes en cuanto a volumen, osmolaridad, concentración iónica y acidez de los espacios extra e intracelular, para lo cual el riñón ajusta el balance diario entre los aportes y la eliminación por la orina de agua, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^+ , PO_4^- , CO_3H^- e H^+ . La orina primaria es un ultrafiltrado del líquido extracelular, elaborada en el glomérulo. El balance glomérulo-tubular asegura el mantenimiento del medio interno, por mecanismos de reabsorción y secreción tubular selectivos. En el transporte tubular intervienen proteínas transportadoras de membrana en los distintos segmentos del túbulo, específicas para los distintos solutos.

Tabla 1. Principales funciones del riñón

- Regulación y balance de agua e iones inorgánicos (equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico).
- Eliminación de los productos metabólicos de degradación y su excreción a la orina (urea, creatinina, fósforo).
- Eliminación de sustancias químicas externas por la orina.
- Secreción de hormonas
 - Renina
 - Eritropoyetina
 - 1, 25 dihidroxivitamina D3
 - Quininas
 - Prostaglandinas

La regulación del volumen extracelular y de la excreción de sodio depende de 4 factores que se activan en respuesta a los cambios de volumen: el sistema simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el péptido natriurético atrial y la hormona anti-diurética. El riñón sintetiza hormonas como la eritropoyetina, la renina o las prostaglandinas. La eritropoyetina estimula la eritropoyesis como respuesta a la hipoxia. La renina es una enzima que activa el angiotensinógeno a angiotensina I, la cual a su vez por acción de la enzima de conversión cataliza el paso a angiotensina II con una potente acción vasoconstrictora. Además, la angiotensina II estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, reabsorbiendo sodio en el túbulo distal. Las prostaglandinas se generan a partir del ácido araquidónico, dando lugar a prostanoides vasodilatadores como la prostaciclina y la prostaglandina E₂, o vasoconstrictores como el tromboxano A₂.

El riñón también participa en el metabolismo y eliminación de hormonas como la insulina, glucagón, cortisol, catecolaminas, somatotropina y prolactina, y transforma la vitamina D inactiva en su metabolito activo, el calcitriol.

En la actualidad, la clasificación de la enfermedad renal crónica se basa en la propuesta de la "National Kidney Foundation" (National Kidney Foundation, 2002) a través de las guías K-DOQI1. La definición del K-DOQI para enfermedad renal crónica implica:

- Daño renal durante al menos 3 meses definido por anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución del filtrado glomerular, que se manifiesta por alteraciones patológicas o marcadores de daño renal (alteraciones en la composición de la sangre o de la orina, o cambios en las imágenes de las estructuras renales).

- Filtrado glomerular renal (FGR) <60 ml/min/1,73 m² durante más de 2 meses con o sin daño renal (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la insuficiencia renal crónica en función del filtrado glomerular renal (FGR) (National Kidney Foundation, 2002)

| Estadio | Descripción | FGR |
|---------|---------------------------|--------------|
| I | Daño renal con FGR normal | >90 ml/min |
| II | Leve | 60-89 ml/min |
| III | Moderado | 30-59 ml/min |
| IV | Severo | 15-29 ml/min |
| V | Fallo Renal (diálisis) | <15 ml/min |

La IRC tiende a progresar hasta la uremia terminal en un tiempo más o menos prolongado, aunque desaparezca la causa de la nefropatía inicial. Existen 2 mecanismos básicos responsables de este proceso: en primer lugar, las lesiones estructurales residuales producidas por la enfermedad causal; en segundo lugar, los resultados obtenidos en modelos experimentales y en estudios clínico-epidemiológicos abogan por una fisiopatología común (teoría de la hiperfiltración) independiente de la causa primaria (Matesanz y Gonzalo, 1986). La reducción de la masa nefrónica desencadena una serie de cambios adaptativos en las nefronas remanentes; a nivel glomerular, se produce vasodilatación de la arteriola aferente, aumento de la presión intraglomerular y aumento de la fracción de filtración. Todo ello, aunque inicialmente representa un mecanismo de compensación, acaba originando proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal progresiva. La traducción histológica es una

glomerulosclerosis y una fibrosis túbulo-intersticial, que conducen inexorablemente a una nefropatía terminal (Reidy y Kaskel, 2007; Yu y Brenner, 2012).

Los 4 factores de riesgo más importantes para el desarrollo de IRCT son la edad, la raza, el género y los antecedentes familiares. La tasa de IRCT en adultos de 65-74 años es 6 veces superior que entre los de 20-44 años. Las personas de raza negra presentan una frecuencia de IRCT 3 veces mayor que los blancos. Con relación al género, aunque algunas enfermedades promotoras de IRCT son más frecuentes entre las mujeres, la prevalencia de IRCT es mayor en los hombres que en las mujeres (entre el 55 y el 60 % de los pacientes con IRCT son varones). En cuanto a la historia familiar, es importante descartar la existencia de enfermedades como: poliquistosis renal del adulto, enfermedad quística medular, esclerosis tuberosa, enfermedad de Fabry, cistinosis, oxalosis y enfermedad poliquística infantil (Ferrer Tomás y Hernández Jara, 2001; Pérez Martínez et al, 2005).

1.1.3. Etiología

En los últimos años, se ha detectado un importante incremento de la nefropatía diabética como causa de IRC, representando en España más del 20% de los casos y en EE.UU. hasta un 50% (Perez-García, 2009; U.S. Renal Data System, 2009). Además, dado que la edad media de los pacientes ha aumentado, la IRC de origen vascular (por hipertensión arterial o arteriosclerosis) también ha visto notablemente incrementada su frecuencia (López Revuelta et al, 2004). Otras causas de IRC en orden decreciente son las glomerulonefritis (procesos inflamatorios del glomérulo), las nefropatías intersticiales (producidas por infecciones renales de repetición, fármacos, etc.), y las degeneraciones quísticas (de carácter hereditario). En la Tabla 3 se detallan las causas más frecuentes de

IRC detectadas en España (Ferrer Tomás y Hernández Jara, 2000; Pérez Martínez et al, 2005).

Tabla 3. Distribución de las causas de insuficiencia renal crónica en España

| Enfermedad Renal | Prevalencia (%) |
|-------------------------|------------------------|
| Diabetes | 21 |
| Vascular | 16 |
| Glomerular | 14 |
| Túbulo-intersticial | 11 |
| Poliquistosis renal | 7 |
| Sistémicas | 5 |
| Hereditarias | 2 |
| Otras | 3 |
| No Filiada | 21 |

1.1.4. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio

La IRC es un síndrome con manifestaciones clínicas muy variadas que afecta a la mayor parte de órganos y sistemas, lo cual refleja la complejidad de las funciones que el riñón desempeña en condiciones fisiológicas, así como de las severas consecuencias que comporta la disfunción renal (Ribes, 2004).

En fases iniciales de la IRC, los pacientes suelen estar asintomáticos. Cuando el FGR disminuye por debajo de 30 ml/min, pueden aparecer ciertos síntomas como astenia y malestar general, en relación con anemia secundaria al déficit de eritropoyetina, así como alteraciones hidroelectrolíticas (acidosis, hiperpotasemia) y del

metabolismo calcio-fósforo; por debajo de 15 ml/min suelen aparecer síntomas digestivos (náuseas, anorexia), cardiovasculares (disnea, edemas, cardiopatía isquémica) y neurológicos (insomnio, déficit de concentración) (Pérez Martínez y Llamas Fuentes, 2005). Una buena anamnesis permitirá descubrir posibles causas de IRC (evolución y severidad de diabetes, hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovasculares, signos y síntomas de enfermedad sistémica, datos sugestivos de enfermedad glomerular, tóxicos renales, antecedentes familiares, enfermedades concomitantes, etc.), establecer la evolución de la enfermedad y reconocer otros factores que puedan influir en su desarrollo y pronóstico (Bonet Plá et al, 2000).

En las tablas 4 y 5 se resumen los signos, síntomas y hallazgos de laboratorio más relevantes asociados a la IRC.

Tabla 4. Principales signos y síntomas en la insuficiencia renal crónica (modificada de Bonet Plá et al, 2000)

| Piel | Nervioso y Locomotor | Digestivo | Cardio-respiratorio | Osteo-articular | Endocrino |
|-------------|-----------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Palidez | Insomnio | Anorexia | Disnea | Osteodistrofia | Amenorrea |
| Equimosis | Temblor | Náuseas | Edemas | Calcificaciones | Esterilidad |
| Hematomas | Piernas inquietas | Vómitos | HTA | Alteración del crecimiento | Abortos |
| Prurito | Parálisis | Hemorragias | Dolor precordial | Fracturas patológicas | Impotencia |
| Piel seca | Debilidad | Pirosis | Pericarditis | | Intolerancia a la glucosa |
| Color céreo | Cefalea | Estreñimiento | Isquemia AP | | Hipoglucemia |
| | | Fetor urémico | Arteriosclerosis | | |
| | | Mal sabor de boca | | | |

HTA = hipertensión arterial; Isquemia AP = isquemia arterial periférica

Tabla 5. Principales hallazgos de laboratorio en la IRC (*modificada de Elola Gómez et al, 2000*)

| Hematología y metabolismo | Productos del metabolismo proteico | Iones | Análisis de orina |
|----------------------------------|---|---|--------------------------------------|
| Anemia normocítica, normocrómica | Creatinina aumenta con función renal <50% | Potasio normal hasta fases avanzadas de la IRC y condicionado por la acidosis | Poliuria-oliguria según etiologías |
| Déficit de eritropoyetina | | | |
| Déficit de hierro | Creatinina y urea relacionadas con dieta, metabolismo proteico y diuresis | Hipocalcemia o normocalcemia | Isostenuria (orina de baja densidad) |
| Tiempo de hemorragia alargado | | Hiperfosfatemia | Proteinuria variable |
| Agregación plaquetaria alterada | | Hipomagnesemia | Sedimento variable |
| Alteraciones lipídicas | | | |
| Intolerancia a glucosa | | | |
| | | | |

1.1.5. Pruebas de función renal

Para confirmar el diagnóstico de sospecha de IR -que puede establecerse en base a las manifestaciones clínicas y a los hallazgos de laboratorio- es imprescindible evaluar la función renal, que se determina analizando los niveles de urea plasmática, de creatinina y fundamentalmente, como ya hemos señalado, del FGR (Elola Gómez et al, 2000).

La urea plasmática es el metabolito proteico más abundante y constituye el 50% de los solutos de la orina. Sus valores de referencia son 10-40 mg/dl. También puede expresarse por el índice de nitrógeno ureico en sangre (BUN), cuyo rango de normalidad es de 5-20 mg/L. La urea no es un parámetro idóneo para evaluar la función renal, ya que su concentración varía en numerosas circunstancias además de la IR, como: estados de hipercatabolismo, destrucción tisular, deshidratación, administración de diuréticos y de corticoides,

hipofunción adrenal, hemorragia digestiva, dieta hiperproteica o edad avanzada. Sin embargo, la determinación de la concentración de urea es una prueba sencilla y asequible para cualquier laboratorio, y permite descartar la etiología renal de la uremia cuando se constata una elevación aislada de la urea manteniendo niveles normales de creatinina.

La creatinina es un producto del metabolismo muscular. El valor de referencia en adultos es $<1,2$ mg/dl. Su determinación resulta especialmente útil para detectar una alteración glomerular oculta o una IR progresiva lenta (Elola Gómez et al, 2000); para constatar un incremento significativo de la creatinina en un paciente con IR, es necesaria una reducción del FGR del 20-30%. Sin embargo, este parámetro no es específico de IR, ya que puede alterarse en otras situaciones como: destrucción muscular, dieta rica en carnes, hipervitaminosis C, intoxicación por metales pesados y edad avanzada.

El 90% de la creatinina se elimina por filtrado glomerular y el 10% restante por secreción tubular; en consecuencia, el aclaramiento de creatinina es el mejor índice para establecer el FGR. En la práctica diaria se evalúa el aclaramiento de creatinina endógena, que exige la recogida de orina de 24 horas y la determinación de la creatinina en plasma y orina; cuando no se dispone de los valores de creatinina urinaria se efectúa la denominada medición indirecta, aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault (Cockcroft y Gault, 1976) (Figura 1).

El diagnóstico de insuficiencia renal exige constatar analíticamente la persistencia de la disfunción renal, y su cronicidad se corrobora con hallazgos de laboratorio como proteinuria, anemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia o acidosis metabólica (Ferrer Tomás y Hernández Jara, 2001).

Figura 1. Determinación del aclaramiento de creatinina

$$\text{Aclaramiento de creatinina endógena} = \frac{\text{CrU (mg/dl)} \times \text{Vol (ml/min)}}{\text{CrP (mg/dl)}}$$

CrU= Creatinina Urinaria; Vol= Volumen urinario/minuto (orina en 24 horas/1440); CrP = Creatinina Plasmática; En mujeres el resultado debe multiplicarse por 0,85.

1.1.6. Tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica

Cuando la función renal disminuye por debajo del 10%, es necesario iniciar tratamiento sustitutivo para evitar complicaciones graves que pueden llegar a provocar la muerte del paciente. Existen 3 modalidades de tratamiento sustitutivo: la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal. Cada una de ellas es complementaria de las otras; así, un paciente que espera un trasplante requerirá hemodiálisis o diálisis peritoneal hasta que se produzca una donación.

La hemodiálisis es una técnica en la que la sangre del paciente llega desde un acceso vascular (fístula arterio-venosa o catéter) a través de un circuito extracorpóreo hasta un filtro llamado dializador, para reintroducirse una vez dializada en el torrente circulatorio mediante un sistema de bombeo. El dializador tiene unos compartimentos separados mediante una membrana semipermeable a los que se incorpora una solución denominada "líquido de diálisis"; esta membrana no permite el paso de células sanguíneas ni de proteínas de la sangre al líquido de diálisis; por un proceso de difusión la urea y la creatinina -que no se encuentran en el líquido de diálisis- se van eliminando progresivamente, mientras que otras sustancias como sodio, potasio, calcio, fósforo, bicarbonato o magnesio -que se encuentran en valores fisiológicos en el líquido de diálisis- alcanzan al final del proceso unos valores similares a los de un individuo sano, lo

que permite regular el equilibrio ácido-base. Toda la sesión de hemodiálisis está regulada por un monitor, que permite programar el flujo de sangre por el circuito, la temperatura y la pérdida de líquidos, y que incluye un sofisticado sistema de detección de anomalías durante la sesión de hemodiálisis (disminución del flujo de sangre programado, aumento de presión por coágulos en el sistema extracorpóreo, cambio en la composición de líquido de diálisis, etc.). El tiempo medio de cada sesión es de 4 horas, durante las que pasan a través del filtro entre 60 y 80 litros de sangre. Cada sesión se realiza habitualmente 3 veces por semana y en los períodos interdiálisis se le dan recomendaciones al paciente para que controle la ingesta de líquidos y de ciertos alimentos.

La diálisis peritoneal es una técnica que también persigue depurar sustancias que se acumulan en el torrente circulatorio de los pacientes con IRC mediante una membrana semipermeable, el peritoneo. Entre el peritoneo visceral y el parietal existe un espacio - cavidad peritoneal- en el que se infunde el líquido de diálisis (2 litros) a través de un catéter cuyo extremo interno se deja en la cavidad peritoneal, mientras que el externo se abre en el exterior de la pared abdominal. La red vascular que irriga el peritoneo facilita el paso continuo de sangre por sus paredes, permitiendo la eliminación de sustancias indeseables por difusión. Existen varias modalidades de diálisis peritoneal que se diferencian fundamentalmente en los períodos de infusión de líquidos y en los tiempos de intercambio del líquido en el peritoneo; las más utilizadas en la actualidad son la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), la diálisis peritoneal cíclica continua (DPCC) y la diálisis peritoneal nocturna intermitente (DPNI). En la DPCA la sangre se dializa las 24 horas del día, los 7 días de la semana; el líquido de diálisis lo infunde el propio paciente 3-5 veces al día de forma manual en un proceso que dura unos 10

minutos, y el vaciado se efectúa por acción de la gravedad cada 4 ó 5 horas en una maniobra que se prolonga 10-20 minutos. En la DPCC, el paciente mantiene el líquido peritoneal en el abdomen durante el día y éste se drena al acostarse por la acción de una bomba que realiza automáticamente los intercambios cada 2 horas. Por la mañana, el paciente se desconecta de la cicladora, volviendo a infundir el líquido en la cavidad peritoneal en la que permanecerá durante todo el día. La DPNI es similar a la DPCC con 2 salvedades: durante la noche los intercambios que realiza la cicladora son más frecuentes y durante el día el peritoneo permanece vacío, otorgando una gran autonomía al paciente .

El trasplante renal es el mejor tratamiento sustitutivo en la IRC. Sin embargo, no todos los enfermos incluidos en programas de diálisis son subsidiarios de ser trasplantados. Existen riesgos inherentes al trasplante que no pueden ser asumidos por pacientes con ciertas patologías (infecciones crónicas, problemas cardíacos, antecedentes de neoplasias, etc.), por la morbilidad de la propia intervención quirúrgica y del tratamiento inmunosupresor ineludible para evitar el rechazo. La selección del donante se hace en base al perfil de histocompatibilidad del paciente. En el ser humano los antígenos de histocompatibilidad se conocen como sistema HLA; los que desempeñan un papel primordial en el trasplante de órganos entre humanos se denominan con las letras A, B y DR seguidas de un número y se heredan 3 de cada progenitor. Las múltiples combinaciones posibles entre los diferentes antígenos del HLA hacen que una semejanza completa de los 6 antígenos sólo se produzca entre gemelos univitelinos o por azar una vez cada varios miles de trasplantes. La compatibilidad HLA entre donante y receptor - expresada por el número de antígenos coincidentes- mejora los resultados del trasplante a largo plazo. El trasplante renal entre seres

humanos puede ser realizado con un órgano procedente de donante vivo (generalmente entre padres e hijos o hermanos) o de cadáver. Una vez conocido el HLA del donante, se deben buscar los receptores con mejor compatibilidad; tras seleccionar a los más adecuados, se realiza la prueba cruzada, que consiste en enfrentar suero del receptor con linfocitos del donante; si el receptor tiene anticuerpos contra alguno de los antígenos HLA del donante, la prueba se considera positiva y el trasplante no debe realizarse. El riñón trasplantado se coloca en la zona inferior derecha del abdomen, fuera del peritoneo, realizando la anastomosis del paquete vascular renal del injerto a los vasos ilíacos del receptor. Normalmente, los riñones del receptor no son extraídos. El éxito del trasplante radica en mantener un equilibrio entre el sistema inmunológico del receptor y los fármacos inmunosupresores; si se altera esta relación se produce el rechazo del órgano, o por el contrario aumenta la posibilidad de desarrollar infecciones graves y neoplasias. En la actualidad, las complicaciones cardiovasculares están cobrando una importancia relevante en la morbi-mortalidad del paciente trasplantado. La supervivencia del trasplante renal es superior al 95% para el paciente y al 85% para el injerto en el primer año. La vida media de un injerto trasplantado con una aceptable compatibilidad es superior a los 10 años.

1.2. UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA A NIVEL MUNDIAL

Según el informe anual emitido por el “Registro de Datos Renales de EE.UU.” (U.S. Renal Data System, 2012) correspondiente al año 2010, las mayores tasas de incidencia de IRCT se detectaron en Méjico, EE.UU. y Taiwan, superando en estos 3 países los 350 casos por millón de personas. En el polo opuesto estaban Finlandia, Rusia y Bangladesh, en los que no se alcanzaron los 100 nuevos casos por millón de personas (Tabla 6).

En términos de prevalencia acumulada también destacaban Taiwan, Japón y EE.UU., con tasas de 2584, 2260 y 1870 casos por millón de personas respectivamente. En el extremo inferior de esta clasificación se encontraban Brasil, Rusia y Bangladesh (Tabla 7).

Tabla 6. Tasa de incidencia de pacientes con tratamiento sustitutivo de insuficiencia renal crónica por millón de habitantes en 2010

| | Total |
|---------------------------|-------|
| Bosnia-Herzegovina | 133 |
| Croacia | 142 |
| EE.UU. | 369 |
| España* | 121 |
| Francia | 149 |
| Turquia | 252 |
| Portugal | 239 |
| Austria | 139 |
| Rusia | 40 |
| Noruega | 104 |
| Grecia | 190 |

Datos obtenidos de USRDS, 2012 y ERA-EDTA, 2011;

*Elaborado con informes de 11 de 19 regiones

Tabla 7. Tasa de prevalencia acumulada de pacientes con tratamiento sustitutivo de insuficiencia renal crónica por millón de habitantes en 2010

| | Total |
|---------------------------|-------|
| Bosnia-Herzegovina | 646 |
| Croacia | 930 |
| EE.UU. | 1811 |
| España* | 1039 |
| Francia | 1094 |
| Turquia | 728 |
| Portugal | 1507 |
| Austria | 1006 |
| Rusia | 173 |
| Noruega | 699 |
| Grecia | 1065 |

Datos obtenidos deUSRDS, 2012 y ERA-EDTA, 2011; *Elaborado con informes de 11 de 19 regiones

Se estima que alrededor de 4 millones de personas (aproximadamente el 10% de la población) padecen insuficiencia renal en España. Según los datos publicados en el último informe del Registro Español de Enfermos Renales (Registro Español de Enfermos Renales, 2011), en el año 2010 la incidencia global fue de 121 nuevos pacientes por millón de población (pmp), lo que representa una prevalencia acumulada de 1078 casos pmp. Ambas cifras corresponden a los valores medio-superiores de los países de nuestro entorno. En España, se mantiene el descenso paulatino en la incidencia, mientras que la prevalencia se ha incrementado discretamente en el último año con respecto a los anteriores, coincidiendo con los países de la ERA-EDTA con características

similares, lo que probablemente hará que esta enfermedad alcance niveles epidémicos en los próximos años. Las causas principales son los avances en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, el envejecimiento progresivo de la población y consecuentemente el incremento de la expectativa de vida de estos pacientes (ERA-EDTA, 2010).

Según el Registro Español de Enfermos Renales (Registro Español de Enfermos Renales, 2011), el 44,6 % de los pacientes con IRC están sometidos a hemodiálisis, el 5,2 % a diálisis peritoneal y el 50,1 % tienen un trasplante de riñón funcional, aunque existen diferencias significativas entre las diferentes Comunidades Autónomas.

En 2011, se calculó que la mortalidad media anual de los pacientes con IRC que recibían terapia sustitutiva era del 8,0 %, correspondiendo el 14,1 % a los hemodializados, el 8,1 % a los que recibían diálisis peritoneal y sólo el 1,9 % a los trasplantados (Registro Español de Enfermos Renales, 2011). El 50% de los pacientes tienen una media de 3 factores de comorbilidad asociados (McClellan et al, 1991), la tasa media de ingresos hospitalarios es de 14 días/año/paciente y la calidad de vida de los afectados es ostensiblemente inferior a la de la población general (De Ore, 1997).

En EE.UU. el coste anual directo por paciente con IRCT se estima que es de unos 82.000 dólares para los hemodializados, 61.000 para los que reciben diálisis peritoneal y 30.000 para los trasplantados (en el año en que son trasplantados supera los 95.000); a los que hay que añadir casi 11.000 dólares por paciente en concepto de otros gastos sanitarios (USRDS, 2011). Aunque no se conoce el coste real de la terapia sustitutiva de la IRC en España (existen diferencias importantes entre los artículos publicados), se estima que

éste representa entre el 1,6 y el 2,5 % del gasto sanitario total (Lorenzo et al, 2010; Arrieta, 2010). Villa et al (Villa et al, 2011) estimaron en una reciente publicación un coste total de 1400 millones de euros, de los que el 73 % se destinaba a hemodiálisis, el 6% a diálisis peritoneal y el 31% a trasplantados.

Con respecto a los enfermos con insuficiencia renal moderada, el número de hospitalizaciones y de días de estancia por paciente/año/riesgo es 3 veces mayor que en la población general (Popovic y Kozazk, 2000); los factores de riesgo de hospitalización son similares a los observados en los pacientes con IRC, incluyendo edad, raza, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica, tasa de albúmina y hematocrito (Khan et al, 2002); las causas que obligan a la hospitalización coinciden con las de los pacientes sometidos a diálisis, a excepción de las derivadas del acceso vascular (Arora et al, 2000). Por consiguiente, se confirma la importancia del diagnóstico precoz del paciente con IRC para retrasar y evitar en lo posible la aparición de complicaciones relacionadas con esta enfermedad, y para reducir la necesidad de tratamiento dialítico.

En este ámbito, la Sociedad Española de Nefrología en colaboración con el Ministerio de Sanidad y Consumo puso en marcha un ambicioso proyecto de carácter epidemiológico (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España. Estudio EPIRCE), con la finalidad de conocer la verdadera prevalencia de la IR en sus fases previas, para favorecer la instauración del tratamiento renal sustitutivo y adoptar una política de educación sanitaria específica para disminuir su incidencia. El estudio se desarrolló en la población general española y sus resultados preliminares, publicados en 2010, demostraron una importante prevalencia de IRC (0,99 % para el estadio I; 1,3 % para el estadio II; 6,5 % para el estadio III; 0,27 % para el estadio IV y 0,03 % para el estadio V). También se constató

una prevalencia considerable de factores de riesgo cardiovascular clásicos: dislipemia (29,3 %), obesidad (26,1 %), hipertensión (24,1 %), diabetes (9,2 %) y tabaquismo activo (25,5 %) (Otero et al, 2010).



1.3. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL Y ESTADO DE SALUD ORAL

Los cambios en la cavidad oral pueden constituir la primera manifestación de una enfermedad sistémica (Chi et al, 2010). Se ha sugerido que los pacientes urémicos tienen más problemas dentales que la población general y que éstos aparecen antes de progresar a insuficiencia renal terminal (Thorman et al, 2009a,b). Se debe prestar mayor atención a estos hallazgos durante la evolución de la IRC, no sólo para prevenir un empeoramiento de la salud oral, sino también para reducir el riesgo de complicaciones infecciosas y para mejorar la supervivencia de estos pacientes.

La salud oral está condicionada por múltiples factores, como la dieta, el nivel de higiene oral, el consumo de flúor, la presencia de microorganismos comensales, los factores genéticos, el envejecimiento, las enfermedades sistémicas, la medicación y la cantidad y “calidad” de saliva (Moynihan y Petersen, 2004; Llena Puy 2006). En los pacientes con IRCT la salud oral también puede estar afectada por la patología subyacente, el tratamiento de diálisis, la xerostomía o por una composición salival alterada (Epstein et al, 1980; Naugle et al, 1998; Kho et al, 1999; Klassen y Krasko, 2002; Bayraktar et al, 2004). También se ha indicado que las complicaciones orales de la IRCT pueden estar relacionadas con otros factores como la inmunosupresión, la pérdida ósea, la osteodistrofia renal y la restricción en la ingestión de líquidos (Klassen y Krasko, 2002).

Entre las manifestaciones orales de la IRC se incluyen: halitosis, estomatitis urémica, acúmulo de cálculo, movilidad dentaria, retraso de la erupción dentaria, maloclusiones, hipoplasia del esmalte, riesgo aumentado de erosión dental, palidez inusual de la mucosa oral

como consecuencia de la anemia, ulceraciones orales, xerostomía, gingivitis ulcerativa necrotizante aguda (secundaria al deterioro del sistema inmunitario), alteraciones de la flora oral y lesiones de los huesos maxilares como consecuencia de la osteodistrofia renal (Klassen y Krasko, 2002; Kazor et al, 2003; Proctor et al, 2005). Thorman et al (Thorman et al, 2009a), también describieron un aumento significativo en la incidencia de patología periapical en pacientes con IRC.

Los resultados recogidos en la literatura sobre el efecto del tratamiento crónico con diálisis en el estado de salud oral son contradictorios (Ferguson et al, 1998; Naugle et al, 1998; Gavalda et al, 1999; Marakoglu et al 2003). En un grupo de estudio constituido por 105 pacientes españoles sometidos a hemodiálisis, el número de dientes cariados, ausentes y obturados (CAO-D) y la pérdida de inserción periodontal resultaron similares a los del grupo control (Gavalda et al, 1999). Otros autores tampoco encontraron diferencias significativas en el índice CAO-D entre los pacientes hemodializados y los controles (Bots et al, 2006; Bots et al, 2007; Sobrado Marinho et al, 2007; Bayraktar et al, 2009).

No existe un consenso definitivo con respecto a la predisposición de estos pacientes a tener caries (Dias et al, 2007). En algunos estudios se detectó una prevalencia mayor en los pacientes con IRC hemodializados que en los controles sanos (Naugle et al, 1998; Thorman et al, 2009a), mientras que para otros autores el índice de caries resultó inferior en los pacientes que recibían diálisis (Jaffe et al, 1986; Al-Nowaiser et al, 2003; Sobrado Marinho et al, 2007). Se ha sugerido que el aumento de la concentración de urea salival podría favorecer la formación de cálculo, pero también contribuiría a la remineralización del esmalte dental, reduciendo en consecuencia la incidencia de caries, como se ha demostrado por ejemplo en niños

con insuficiencia renal crónica (Peterson et al, 1985; Ertugrul et al, 2003; Davidovich et al, 2005; Nakhjavani y Bayramy, 2007). Bots et al (Bots et al, 2007), también encontraron que alrededor del 40% de los niños incluidos en programas de hemodiálisis tenían problemas periodontales, pero una baja prevalencia de caries.

En varios estudios se ha demostrado que los cuidados de higiene oral son peores en los pacientes con IRCT en comparación con los controles (Naugle et al, 1998; Atassi, 2002, Souza et al, 2005; Bhatsange y Patil, 2012). Paradójicamente, mantener un buen estado de salud oral es particularmente importante en los pacientes dializados que esperan un trasplante renal, ya que determinadas patologías bucales, sobre todo de carácter infeccioso, podrían hacer peligrar el éxito del trasplante (De Rossi y Glick, 1996; Bhatsange y Patil, 2012). En estos pacientes, es característico un aumento del acúmulo de placa bacteriana a nivel supragingival, que favorece la aparición y el desarrollo de gingivitis (Naugle et al, 1998) y periodontitis (Thorman et al, 2009a; Sobrado Marinho et al, 2007).

Como ya se ha señalado, en algunos pacientes la insuficiencia renal es asintomática en sus estadios iniciales, pero la pérdida progresiva de nefronas se traduce en cambios fisiológicos sintomáticos (Little y Falace, 1986); estos cambios pueden reflejarse en el medio oral, provocando alteraciones en la composición de la saliva como el aumento de los niveles de urea, potasio o fósforo (Epstein et al, 1980; Peterson et al, 1985), la disminución de la concentración de calcio y magnesio (Obry et al, 1987), la reducción del flujo salival (Epstein et al, 1980; Proctor et al, 2005), la alcalinización del pH (Peterson et al, 1985) y el aumento de la capacidad tampón (Kho et al, 1999; Bayraktar et al, 2004).

Varios investigadores han demostrado, en estudios de carácter epidemiológico, que los depósitos de cálculo dental son habitualmente mayores en los enfermos renales que en la población general (Epstein et al, 1980; Naugle et al, 1998; Gavaldá et al, 1999). Sin embargo, la hipótesis de que determinadas alteraciones bioquímicas de la saliva están relacionadas con la elevada prevalencia de cálculo dental entre los pacientes con IRC no es compartida por algunos autores, que la atribuyen primordialmente a una higiene oral deficiente (Locsey et al, 1986; Atassi y Almas, 2001; Klassen y Krasko, 2002). Esta afirmación se fundamenta en los resultados obtenidos en un reducido número de trabajos publicados hace más de dos décadas (Epstein et al, 1980; Jaffe et al, 1986; Eigner et al, 1986), cuyo diseño metodológico no siempre fue riguroso (la edad de los pacientes era muy heterogénea, se aplicaron diferentes índices para evaluar la presencia de cálculo, etc.); además, las características de los participantes en estos estudios diferían considerablemente de las de los pacientes con IRC en la actualidad, ya que la estrategia terapéutica y sobre todo la eficacia de los tratamientos sustitutivos han variado sustancialmente en los últimos 20 años. En todo este período hemos encontrado muy pocos trabajos en la literatura que hagan referencia al acúmulo de cálculo: en 1999 Gavaldá et al (Gavaldá et al, 1999) describieron mayores depósitos de cálculo en un grupo de adultos sometidos a hemodiálisis que en un grupo control de individuos sanos; Souza et al (Souza et al, 2005) también señalaron que en los pacientes incluidos en programas de hemodiálisis el acúmulo de cálculo era importante, aunque no establecieron ningún grupo control; Bots et al (Bots et al, 2006) encontraron que el número absoluto de dientes con cálculo era mayor en los pacientes con IRC dializados que en los controles, aunque el porcentaje de dientes con cálculo supra- o subgingival resultó similar en ambos colectivos; en esta misma línea, Sobrado Marinho et al (Sobrado Marinho et al, 2007), no encontraron

diferencias en el depósito de cálculo entre un grupo de estudio con 22 pacientes con IRC moderada-severa y 28 con IRCT sometidos a hemodiálisis, y un grupo control.

En pacientes con IRC en todos sus estadios, se ha descrito una elevada frecuencia de enfermedad periodontal (Naugle et al, 1998; Gonçalves et al; 2007), especialmente en los que reciben tratamiento de hemodiálisis, entre los que se estima que en torno al 50% tienen periodontitis (Borawski et al, 2007). Sin embargo, los resultados que se reflejan en la literatura a este respecto son muy variables; mientras algunos autores han subrayado que la prevalencia de enfermedad periodontal es muy alta, describiendo los factores que predisponen a su aparición y progresión (Gadavá et al 1999; Souza et al 2005; Borawski et al 2007; Bayraktar et al 2008), otros, por el contrario, refirieron una prevalencia similar a la de la población general (Bots et al, 2006; Sobrado Marinho et al; 2007). Estos hallazgos parecen indicar que en la aparición de la enfermedad periodontal podrían intervenir diversas variables como la etnicidad, las diferencias geográficas, el acceso a la atención odontológica, el nivel cultural, el estado socioeconómico, la edad o la severidad de la IRC.

Se ha señalado que uno de los principales desencadenantes es la inmunodeficiencia asociada a la enfermedad renal crónica, que implica alteraciones tanto de la inmunidad celular como de la humoral, y predispone a la aparición de infecciones crónicas como la periodontitis (Chatenoud et al, 1990; Girndt et al, 2001). En este sentido, Gavaldá et al (Gavaldá et al, 1999) describieron en un colectivo de enfermos con IRCT una prevalencia de candidiasis oral del 37%. Además, los pacientes incluidos en programas de hemodiálisis están expuestos a episodios repetidos de anticoagulación con heparina, que favorecen el sangrado gingival, y éste a su vez facilita la colonización bacteriana y el desarrollo de procesos

infecciosos como la periodontitis (Borawski et al, 2007). Otro factor relevante es la alteración del balance calcio-fósforo, que condiciona la mineralización y puede perturbar el metabolismo del hueso alveolar.

La presencia de enfermedad periodontal genera un estado inflamatorio crónico, entre cuyas implicaciones más graves está la predisposición para desarrollar determinadas enfermedades sistémicas, entre las que destacan por su trascendencia las de índole cardiovascular, como la enfermedad coronaria (Humphrey et al, 2008). En un estudio publicado por Bahekar et al (Bahekar et al, 2007) en el que participaron 86.092 pacientes, se concluyó que la periodontitis aumentaba en 1,14 veces el riesgo coronario. Aunque existen numerosos marcadores de riesgo cardiovascular, uno de los más sensibles en relación con la enfermedad periodontal es la proteína C reactiva (Beck et al, 2000; Loos et al, 2000; Noack et al, 2001), que en grandes estudios epidemiológicos como el NHANES III se ha confirmado que está especialmente elevada en los pacientes con periodontitis severa (Slade et al, 2000).

1. 4. LA SALIVA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

La saliva es un fluido orgánico producido por las glándulas salivales mayores –parótida, submandibular y sublingual– y menores. Su formación es un fenómeno complejo que tiene lugar en el salivón, la unidad morfo-funcional de la glándula salival. Esta unidad se compone fundamentalmente de acinos, en los que se inicia la formación de la saliva, que después de ser liberada se incorpora a un sistema tubular –en el que se secretan o reabsorben algunos de sus componentes– hasta que alcanza el conducto excretor (Douglas, 2002).

La cantidad de saliva secretada en condiciones de reposo es alrededor de 1ml/min, lo que implica una producción diaria de 1000 a 1500 ml. El flujo salival está condicionado por varios factores como el grado de hidratación, la exposición a la luz, el ritmo circadiano y el consumo de determinados fármacos. En condiciones normales, el pH de la saliva es ligeramente ácido, con un valor medio de 6,8 y un rango que va desde 5,75 hasta 7,05; su densidad es de aproximadamente 1,002-1,020 (Douglas, 2002).

La saliva contiene agua y una gran variedad de electrolitos, como sodio, potasio, calcio, magnesio, fosfato y bicarbonato; también incluye sustancias orgánicas como algunos aminoácidos, proteínas, enzimas, mucinas, hormonas, y productos nitrogenados tales como urea, amoníaco y creatinina (Douglas y Cisternas, 2004). Algunos compuestos, que normalmente no están presentes en la saliva, pueden llegar a ella a través de los capilares, rompiendo los espacios intersticiales y las membranas de las células acinares hasta llegar a los tubos excretores, o bien a través del fluido gingival crevicular,

abriendo una nueva perspectiva para su aplicación en el diagnóstico de determinadas patologías (Llena-Puy, 2006).

La saliva desempeña un papel importante en la homeostasis de las condiciones fisiológicas de los tejidos orales. Entre la multiplicidad de sus funciones destacan: la actividad enzimática digestiva, la acción antimicrobiana, la capacidad tampón reguladora del pH, el efecto protector de los tejidos orales, la lubricación, la ayuda en la deglución y la potenciación del sentido del gusto (Mandel, 1989; Llena-Puy, 2006). Uno de sus papeles primordiales es su actividad antibacteriana por acción de: la inmunoglobulina A secretora u otros tipos específicos de glicoproteínas que interfieren en la adhesión bacteriana y favorecen su eliminación, la peroxidasa salival, la lactoferrina y la lisozima.

Las funciones de la saliva pueden alterarse por diferentes enfermedades sistémicas, por tratamientos de radioterapia y debido al consumo de algunos fármacos. En consecuencia, la hipofunción salival puede dar lugar a manifestaciones tales como boca seca, dificultad para deglutir, disgeusia y susceptibilidad a infecciones oportunistas. Entre las enfermedades sistémicas que pueden condicionar directamente el volumen y la composición de la saliva está la IRC (Proctor et al, 2005). La disminución de la tasa de flujo salival en pacientes con IRC podría ser consecuencia de la restricción en la ingesta de líquidos y de los efectos colaterales de la medicación (Epstein et al, 1980; Bayraktar et al 2004; Proctor et al, 2005); sin embargo, para otros autores, puede deberse a la acción directa de los productos nitrogenados sobre las glándulas salivales (Kao et al, 2000; Postorino et al, 2003).

Las consecuencias clínicas de la hiposalivación y de la alteración de la calidad de la saliva incluyen una especial

predisposición a la caries, gingivitis, periodontitis, infecciones como la candidiasis, dificultades para hablar, masticar y retener las prótesis dentales, disfagia y ageusia (Proctor et al, 2005).

Epstein et al (Epstein et al, 1980) estudiaron la producción y la composición de la saliva en pacientes hemodializados, y describieron una disminución del flujo salival y un marcado incremento en la concentración de urea y proteínas en este colectivo con respecto a los controles sanos. Posteriormente, Kho et al (Kho et al, 1999) evaluaron la tasa de flujo salival en 22 pacientes sometidos a diálisis y en 22 controles, observando que el flujo salival evaluado en el día pre-diálisis era significativamente menor que el de los controles ($0,30 \pm 0,18$ versus $0,45 \pm 0,25$ ml/min, respectivamente). Este hallazgo se confirmó en un estudio publicado en 2004, en el que se incluyeron 72 pacientes que participaban en un programa de diálisis; el volumen de saliva total estimulada, recogida antes de una sesión de hemodiálisis, resultó significativamente inferior al obtenido en los controles sanos ($0,69 \pm 0,31$ versus $1,64 \pm 0,44$ ml/min, respectivamente) (Bayraktar et al, 2004); este mismo grupo notificó unos años más tarde que en los pacientes en diálisis peritoneal la hiposalivación aumentaba el riesgo de caries (Bayraktar et al, 2009).

Por el contrario, otros autores han sugerido que el flujo salival de los pacientes con IRC es similar al de los controles, aunque las concentraciones salivales de creatinina, urea, sodio, potasio, cloro y alfa-amilasa son significativamente mayores en los pacientes con IRCT (Tomás et al, 2008).

En los pacientes con IRC se han detectado valores elevados de pH salival (Bayraktar et al, 2004); ésto podría ser consecuencia de la concentración salival de amonio –un reconocido captador de hidrogeniones derivado de la hidrólisis de la urea–, especialmente en

los pacientes dializados (Peterson et al, 1985; Al-Nowaiser et al, 2003).

Los niveles salivales de proteínas totales y de albúmina están disminuidos en los pacientes con IRCT en la etapa pre-diálisis (Bibi et al, 2008), aunque se ha demostrado que sus concentraciones aumentan de forma significativa inmediatamente después de finalizar la sesión de diálisis (Martins et al, 2006).

La hemodiálisis tiene además un efecto importante en la estimulación del flujo salival y en la concentración de otros constituyentes de la saliva. Bots et al (Bots et al, 2007), señalaron que el flujo salival estimulado y no estimulado aumentaba significativamente en la primera hora de hemodiálisis y continuaba incrementándose durante la sesión de tratamiento; el pH salival pasaba de 7,1 a 6,6; también disminuían, durante y después del tratamiento, las concentraciones de otros constituyentes bioquímicos de la saliva como proteínas, albumina, cistatina C y S, Ig A, sodio y potasio; por último, la concentración salival de urea se redujo en un 30% durante la primera hora de diálisis y en un 60% al completar el tratamiento, lo que permite sugerir que la saliva podría utilizarse potencialmente para evaluar la eficacia de la hemodiálisis.

Se ha señalado, que el trasplante renal contribuye a mejorar el flujo salival, y disminuye los síntomas de xerostomía y la sensación de sed (Bots et al, 2007).

1.5. AMONÍACO EN EL AIRE EXHALADO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

El aire exhalado contiene más de 1000 compuestos volátiles orgánicos (CVO) diferentes (Cao y Duan, 2007). El aliento humano es una mezcla compleja con un 78,6 % de nitrógeno, un 16 % de oxígeno, un 4,5 % de dióxido de carbono, y un 0,9 % de gases inertes y CVO (Tortora, 2006). Las concentraciones individuales de los diferentes gases pueden variar entre partes por millón (ppm) y partes por billón (ppb). Los gases más representativos y los rangos de sus concentraciones se detallan en la Tabla 8.

El análisis del aliento con una finalidad diagnóstica es una práctica con una larga historia, que se remonta a los tiempos de Hipócrates en la Grecia Antigua. En palabras de Michael Phillips: “El clínico astuto está alerta para detectar el olor dulce y afrutado o a acetona en los pacientes con diabetes no controlada, el olor a humedad y pescado de la enfermedad hepática avanzada, el olor de la orina que acompaña al fallo renal y el hedor pútrido de un absceso pulmonar” (Phillips, 1992).

La determinación de la concentración de amoníaco ha despertado un creciente interés en el ámbito del diagnóstico clínico, para monitorizar los resultados de la hemodiálisis (Narasimhan et al, 2001), evaluar la severidad del asma (Wang y Sahay, 2009), diagnosticar la encefalopatía hepática (DuBois et al, 2005), detectar el *Helicobacter pylori* (Kearney et al, 2002) y estudiar la halitosis (Amano et al, 2002). El rango fisiológico normal para el amoníaco en el aliento humano está entre 50 y 2000 ppb (Aguilar, 2008).

Tabla 8. Concentración de diferentes gases en el aire exhalado
(modificada de Hibbard y Killard, 2011)

| Gas | Rango de concentración (ppb) | Referencia |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Acetaldehído | 2-5 | Diskin et al, 2003 |
| | 6-33 | Smith y Spanel, 2007 |
| Acetona | 293 - 870 | Diskin et al, 2003 |
| | 200 - 2000 | Smith y Spanel, 2007 |
| Amoníaco | 50 - 2000 | Aguilar, 2008 |
| | 559 - 639 | Brooks et al, 2006 |
| | 425 - 1800 | Davies et al, 1997 |
| | 422 - 2389 | Diskin et al, 2003 |
| | 200 - 2000 | Smith y Spanel, 2007 |
| | 1500 - 2000 | Narasimhan et al, 2001 |
| Pre-diálisis | 1500 - 2000 | Narasimhan et al, 2001 |
| Post-diálisis | 200 - 300 | Narasimhan et al, 2001 |
| Dióxido de carbono | 40.000.000 | Rudnick y Milton, 2003 |
| | 38.000.000 | Smith y Spanel, 2007 |
| | 30.000.000 | Timmer et al, 2004 |
| Etanol | 27 - 153 | Diskin et al, 2003 |
| | 100 - 3358 | Smith y Spanel, 2007 |
| Cianuro de hidrógeno | 10 | Smith y Spanel, 2007 |
| Isopreno | 55 - 121 | Diskin et al, 2003 |
| | 106 | Smith y Spanel, 2007 |
| Metanol | 461 | Turner et al, 2006a |
| | 461 | Smith y Spanel, 2007 |
| Óxido nítrico | 6,7 | Paredi et al, 2002 |
| | 31 | Schmetterer et al, 1997 |
| | 20 | Smith y Spanel, 2007 |
| Propanol | 0 - 135 | Turner et al 2006b |

En las personas sanas, la mayor parte del amoníaco se origina en el intestino, donde se absorbe y pasa a la sangre; al alcanzar el hígado se transforma en urea y finalmente su exceso se excreta en la

orina; la concentración de amoníaco en sangre es generalmente baja, con un rango de entre 1,2 y 6,6 ppb (Wakabayashi et al, 1997; Iida et al, 1999).

Los efectos tóxicos que ocasiona un aumento del amoníaco en sangre han sido detalladamente documentados (Lehninger et al, 1993). Son especialmente graves sus consecuencias a nivel neurológico, como reflejan las encefalopatías urémica y hepática (Lockwood, 1989; Hazell y Butterworth, 1999), la demencia asociada a la diálisis (Jagadha y Deck, 1987) y el síndrome del desequilibrio también asociado a la diálisis, que ocasiona edema cerebral e hipertensión intracraneal (Arieff, 1983). Los síntomas neurológicos más habituales incluyen: pérdida de memoria, depresión, letargo, falta de concentración, irritabilidad, fatiga, insomnio, psicosis, estupor y/o coma.

Se ha señalado que en la cavidad oral puede detectarse amoníaco producido en el esófago, el estómago, los alvéolos y la propia cavidad oral; sin embargo, en individuos sanos, la mayor parte del amoníaco que se encuentra en la boca tiene su origen en la saliva y sólo un porcentaje muy pequeño proviene de los alvéolos (Norwood et al, 1992). El amoníaco salival es fundamentalmente un producto de la degeneración de la urea por acción de las bacterias de la propia cavidad oral. Por eso, en los pacientes *Helicobacter pylori*-positivos sólo se detecta un ligero aumento del amoníaco en la cavidad oral (Iizuka y Hamaguchi, 1996).

La concentración de gas de amonio en la cavidad oral es baja (Kopstein y Wrong, 1976). Si la concentración de amoníaco en la sangre es mayor que la del aire, éste puede atravesar la barrera pulmonar en forma de pequeñas moléculas y aparecer en el aire espirado (Narasimhan et al, 2001; Timmer et al, 2005). En base a

estos hallazgos, se sustenta que el nivel de amoníaco en el aire exhalado de pacientes con hemodiálisis se origina fundamentalmente a nivel de los alvéolos pulmonares.

Para que la hemodiálisis se considere eficaz es necesaria una reducción de la tasa de uremia de al menos 65 %. La determinación del exceso de nitrógeno en sangre se hace fundamentalmente en base al índice de nitrógeno ureico (BUN) y a la concentración de creatinina; se ha demostrado que el amoníaco exhalado se correlaciona estrechamente con el BUN (0,95) y con la creatinina (0,83) (Narasimhan et al, 2001), lo cual permite sugerir que el análisis del amoníaco en el aire exhalado tiene potencial para ser un sustituto efectivo del BUN en la monitorización de la hemodiálisis.

En la actualidad, la instrumentación química analítica para el análisis del aliento humano se basa fundamentalmente en la cromatografía de gases y en diferentes métodos de detección, como la ionización de llama, la espectrometría de masas, la espectrometría de movilidad iónica o la espectrometría de masas de flujo selectivo de iones. En los últimos años, se han desarrollado varios tipos de láser espectroscópicos capaces de hacer detecciones en tiempo real de diferentes moléculas en muestras de aliento. También se han comunicado resultados prometedores con sensores ópticos, que demuestran su importante potencial para monitorizar el aire exhalado (Lewicki et al, 2011).

El método de detección de gases mediante tubos colorimétricos ha sido ampliamente utilizado para monitorizar gases en el ambiente. El sistema se compone de una bomba de aspiración manual capaz de absorber un determinado volumen de aire y de un tubo de cristal relleno de material poroso (sólido granulado, como gel de sílice u óxido de aluminio) impregnado de una sustancia química

que reacciona provocando una mácula de un color determinado cuando se activa. La dimensión de dicha mácula representa la concentración del gas, en función del volumen de aire aspirado (condicionado por el número de emboladas). Este sistema se ha aplicado para el diagnóstico no invasivo de infección por *Helicobacter pylori*, permitiendo realizar una prueba de aliento en cualquier lugar y situación sin tener que enviar las muestras al laboratorio (HELIC Ammonia Breath Test; <http://www.amamed.ru/en/index.php?i=8#hi>).

El dispositivo ideal debe ser sensible para el gas específico que se pretende analizar y capaz de detectar con precisión concentraciones fisiológicas relevantes en el rango de ppb, resistente a las interferencias (en particular a los efectos de la temperatura y la humedad), portátil para uso ocasional, fácil de utilizar, muestra las mediciones en tiempo real y es de bajo coste. Este conjunto de criterios tan exigentes implica que todavía no existe la técnica ideal para la determinación del amoníaco exhalado en el ámbito clínico (Hibbard y Killard, 2011).





2. Justificación y Objetivos_____



La propuesta para la realización de la presente tesis nació en 2008, coincidiendo con la impartición de un curso sobre el tratamiento odontológico de los pacientes con patología sistémica organizado por el Colegio Oficial de Dentistas de Santa Cruz de Tenerife. Fue entonces cuando la Asociación de Pacientes Renales de Tenerife (ERTE) nos planteó que entre sus asociados, el problema más estigmatizante y más difícil de combatir en el ámbito de la salud oral era la halitosis, especialmente entre los pacientes incluidos en programas de hemodiálisis. Asumiendo que el fetor urémico es consecuencia de la presencia de amonio en el aire exhalado, los objetivos principales de este trabajo son:

- ✓ Determinar la concentración de amonio en el aire exhalado en pacientes con insuficiencia renal terminal, antes y después de someterse a una sesión de hemodiálisis.
- ✓ Analizar si los resultados obtenidos aplicando un test olfatorio organoléptico guardan relación con la concentración de amonio en el aire exhalado.
- ✓ Establecer si existe una correlación entre la concentración de amonio en el aire exhalado, y la concentración de urea en sangre y/o en saliva.

Aunque ya han sido objeto de publicaciones previas por parte del grupo dirigido por el Dr. Pedro Diz (Sobrado Marinho et al, 2007; Tomás et al, 2008), dado que todavía existe cierta controversia sobre el tema, se plantean paralelamente como objetivos secundarios:

- ✓ Evaluar el estado de salud oral de un colectivo de pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a hemodiálisis.
- ✓ Investigar si los hallazgos clínicos guardan relación con las alteraciones bioquímicas de la sangre y/o de la saliva.



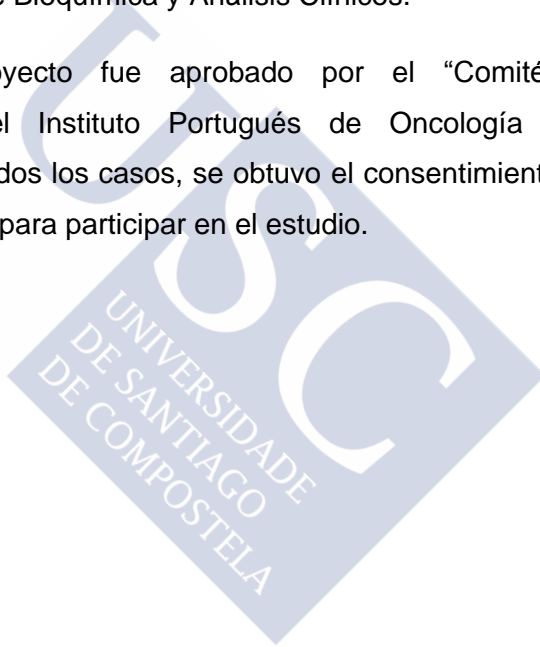


3. Pacientes y Métodos_____



El trabajo de campo del presente estudio se efectuó en diferentes Servicios y Departamentos del Instituto Portugués de Oncología Francisco Gentil (Oporto). Los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal acudían regularmente al Servicio de Nefrología y los controles eran donantes de sangre registrados en el Servicio de Inmuno-Hemoterapia. La valoración clínica de los pacientes y de los controles se realizó en dichas dependencias, coincidiendo con las visitas periódicas de los participantes. El análisis de los parámetros bioquímicos se realizó en el Servicio de Química Clínica del Departamento de Bioquímica y Análisis Clínicos.

Este proyecto fue aprobado por el “Comité de Ética Hospitalaria” del Instituto Portugués de Oncología de Oporto (Portugal). En todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para participar en el estudio.



3.1. Selección del grupo de estudio

El grupo de estudio lo constituyeron 44 pacientes adultos con IRC moderada/severa o fallo renal, todos sometidos a tratamiento de hemodiálisis, 26 eran mujeres y 18 hombres, su edad media era de $69,8 \pm 10,0$ años y su peso medio de $64,1 \pm 12,1$ kg. El único criterio de inclusión aplicado fue presentar un índice de filtrado glomerular renal (Cockcroft y Gault, 1976) inferior a 60 ml/min.

Se seleccionó un grupo control de 44 personas apareadas con las del grupo de estudio por sexo y edad (edad media= $69,3 \pm 10,0$ años; peso medio= $75,5 \pm 4,2$ Kg). Los criterios de inclusión aplicados fueron: presentar un índice de filtrado glomerular renal (Cockcroft y Gault, 1976) superior a 90 ml/min, no padecer ninguna nefropatía ni ninguna enfermedad sistémica con repercusión potencial sobre el sistema renal, y no padecer ninguna patología de las glándulas salivales, ninguna condición o anomalía anátomo-fisiológica, ni ninguna enfermedad sistémica con repercusión potencial directa (ej: síndrome de Sjögren) o indirecta (ej. fármacos xerostomizantes) sobre la producción o la composición de la saliva.

El estudio se inició en Diciembre de 2009 y finalizó en Febrero de 2011.

3.2. Determinación del estado de salud oral

Un único odontólogo realizó una exploración intraoral a todos los participantes recogiendo información acerca de:

Estado de los dientes

- ✓ Número de dientes cariados, ausentes y obturados –Índice CAO–.
- ✓ Acúmulo de placa supragingival –índice de higiene oral de Greene y Vermillion simplificado– (Greene y Vermillion, 1964).
- ✓ Acúmulo de cálculo –índice de cálculo de Ramfjord– (Ramfjord, 1967).

Estado del periodonto

- ✓ Inflamación gingival –índice gingival de Løe y Silness– (Løe y Silness 1963).
- ✓ Profundidad de bolsas periodontales en los dientes de Ramfjord.
- ✓ Profundidad de pérdida de inserción –índice de enfermedad periodontal de Ramfjord modificado– (Ramfjord, 1959).
- ✓ Movilidad dentaria –Índice de movilidad dentaria de Ramfjord– (Ramfjord, 1959).

Los índices utilizados para cuantificar todas estas variables se detallan en la Tabla 9.

Tabla 9. Índices de higiene oral, estado de salud dental y periodontal

| PLACA SUPRAGINGIVAL | CÁLCULO |
|--|--|
| <p>Índice de higiene oral de Greene y Vermillion simplificado</p> <p>* Zonas de medición: Superficies vestibulares de los dientes 11, 16, 26 y 31; y superficies linguales del 36 y 46</p> <p>* Definición de los valores: 0= ausencia de restos blandos y tinción 1= depósitos blandos en $\leq 1/3$ 2= depósitos blandos en $> 1/3$ y $\leq 2/3$ 3= depósitos blandos en $> 2/3$ Se suman las puntuaciones y se divide por el número de superficies dentarias</p> | <p>Índice de cálculo de Ramfjord</p> <p>* Zonas de medición: Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44</p> <p>* Definición de los valores: 0= ausencia de cálculo 1= cálculo supragingival que se extiende no más de 1 mm sobre el margen gingival libre 2= moderada cantidad de cálculo supragingival o presencia de cálculo subgingival 3= abundante cálculo supra y subgingival</p> <p>Se suman las puntuaciones y se divide por el número de dientes</p> |
| BOLSAS PERIODONTALES | PÉRDIDA DE INSERCIÓN |
| <p>Bolsas periodontales en los dientes de Ramfjord</p> <p>* Zonas de medición: Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44</p> <p>* Definición de los valores: Profundidad de bolsa (mm) Se suman las puntuaciones y se divide por el número de dientes</p> | <p>Índice de enfermedad periodontal de Ramfjord</p> <p>* Zonas de medición: Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44</p> <p>* Definición de los valores: 0= ausencia de pérdida de inserción 1= pérdida de inserción < 3 mm desde el límite amelo-cementario 2= pérdida de inserción de 3-6 mm desde el límite amelo-cementario 3= pérdida de inserción > 6 mm desde el límite amelo-cementario Se suman las puntuaciones y se divide por el número de dientes</p> |

| INFLAMACIÓN GINGIVAL | MOVILIDAD |
|---|--|
| <p>Índice gingival de Løe y Silness</p> <p>*Zonas de Medición:</p> <p>Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44. El índice se aplica en 4 sitios por diente: vestibular, palatino (lingual), mesial y distal. Sólo se registra el valor más alto obtenido en cada diente.</p> <p>*Definición de los valores:</p> <p>0= encía sana</p> <p>1= encía inflamada con ausencia de sangrado</p> <p>2= encía inflamada y sangrado al sondaje</p> <p>3= encía inflamada y sangrado espontáneo</p> | <p>Índice de movilidad dentaria de Ramfjord</p> <p>*Zonas de Medición:</p> <p>Dientes 16, 21, 24, 36, 41 y 44.</p> <p>*Definición de los valores:</p> <p>0= movilidad fisiológica, diente firme</p> <p>1= ligero aumento de movilidad</p> <p>2= considerable aumento de movilidad pero sin comprometer su función</p> <p>3= extrema movilidad y función anómala</p> |

En el índice de higiene oral de Greene y Vermillion simplificado, en aquellos casos en los que alguno de los "dientes índice" esté ausente, será sustituido por uno de los dientes adyacentes al mismo.

En los índices de Ramfjord y de Løe y Silness: los dientes 17, 11, 25, 37, 31 y 45 son los sustitutos en caso de ausencia de los inicialmente establecidos.

En aquellos casos en los que el valor absoluto del grado fue un número decimal se consideró el valor entero superior.

3.3. Determinación de parámetros bioquímicos en sangre

De todos los participantes, tanto pacientes como controles, se recogieron muestras sanguíneas para su análisis bioquímico. Los especímenes se obtuvieron el mismo día que se realizó la exploración intraoral. En el grupo de pacientes con IRC se efectuaron determinaciones antes y después de la sesión de hemodiálisis, aplicando el protocolo que se detalla en la Tabla 10.

Tabla 10. Protocolo de recogida de muestras sanguíneas

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE MUESTRAS SANGUÍNEAS

1. Para realizar la toma es preciso localizar una vena apropiada y en general se utilizan las venas situadas en la flexura del codo. La persona encargada de tomar la muestra utilizará guantes sanitarios y una aguja con una jeringa o tubo de extracción.
2. Le pondrá un compresor (cinta de goma-látex) en el brazo para que las venas retengan más sangre y aparezcan más visibles y accesibles.
3. Limpiará la zona del pinchazo con un antiséptico y mediante una palpación localizará la vena apropiada y accederá a ella con la aguja. Soltará el compresor.
4. Cuando la sangre fluya por la aguja el sanitario realizará una aspiración (mediante la jeringa o mediante la aplicación de un tubo con vacío).
5. Al terminar la recogida, se extrae la aguja y se presiona la zona con una torunda de algodón o similar para favorecer la coagulación y se le indicará que flexione el brazo y mantenga la zona presionada con un esparadrapo durante unas horas.

Los parámetros bioquímicos evaluados fueron las concentraciones séricas de creatinina y de urea, aplicando las técnicas que se describen a continuación (Tabla 11):

Creatinina

La concentración de creatinina en sangre (20 μ l sin diluir) se determinó utilizando un analizador Olympus AU460 (Olympus Diagnostics Systems, Center Valley, PA, EE.UU.) y aplicando el método de Jaffé (test colorimétrico-cinético). El reactivo empleado fue "OSR6178" (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Lismeehan, O'Callaghan's Mills Co., Clare, Irlanda). El fundamento de la técnica radica en que, en medio alcalino, la creatinina en contacto con el ácido pícrico produce un compuesto de color amarillo-anaranjado cuya tasa de absorbancia a una longitud de onda de 520/800 nm, es proporcional a la concentración de creatinina presente en la muestra. Los valores obtenidos se expresaron en μ mol/L.

El aclaramiento de creatinina se estableció aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault (Cockcroft y Gault, 1976).

Urea

La concentración de urea se determinó en sangre (20 μ l sin diluir) utilizando un analizador Olympus AU460 (Olympus Diagnostics Systems) y aplicando el método UV-cinético. Este método consiste en el empleo del reactivo "OSR6134" (Olympus Life and Material Science Europa GmbH). En medio acuoso, la urea es hidrolizada por acción de la enzima ureasa, produciendo amoníaco y dióxido de carbono. El amoníaco se combina con el 2-oxoglutarato y con el NADH, que en presencia de GLDH da origen a glutamato y NAD⁺. La disminución de la tasa de absorbancia del NADH por unidad de tiempo es proporcional a la concentración de urea presente en la muestra. Los valores obtenidos se expresaron en mmol/L.

Tabla 11. Procedimientos utilizados para la determinación de los parámetros bioquímicos sanguíneos

| BIOQUÍMICA SANGUÍNEA | | | |
|-----------------------------|---------------|-----------------|---|
| Parámetro | Método | Reactivo | Composición |
| Creatinina | Jaffé* | OSR6178 | Hidróxido de sodio= 120 mmol/L Ácido pícrico= 2,9 mmol/L |
| Urea | UV cinético* | OSR6134 | Solución tampón= 100 mmol/L NADH ≥ 0,26 mmol/L Difosfato de tetra-sodio= 10 mmol/L EDTA= 2,65 mmol/L 2-oxoglutarato ≥ 9,8 mmol/L Ureasa ≥ 17,76 kU/L ADP ≥ 2,6 mmol/L GLDH ≥ 0,16 kU/L |

* Se empleó el analizador Olympus AU460.

3.4. Determinación de parámetros bioquímicos en saliva

Se recogieron muestras de saliva de todos los participantes, si bien en el caso de los pacientes se recolectaron antes y después de la sesión de diálisis. Para efectuar este procedimiento, el paciente permanece en posición sentada, inclinando la cabeza y el tronco aproximadamente 45 grados en sentido anterior; se coloca un rollo de algodón perteneciente a un kit de recogida de saliva ("Salivette"[®] producto nº 51.1534 Sarstedt Ltd, Nümbrecht, Alemania) sobre la base de la lengua (área del frenillo lingual) y transcurridos 5 minutos es retirado por el observador e introducido en el interior de un tubo de polipropileno a temperatura ambiente. Este tubo se centrifuga inmediatamente a 4000 rpm durante 10 minutos, procediéndose posteriormente a la retirada del rollo de algodón y de su respectivo soporte. Las muestras salivales obtenidas se almacenan a -30 °C hasta su procesamiento aplicando técnicas convencionales (Tabla 12).

Volumen y débito salivales

El volumen de saliva total se determinó mediante aspiración con una pipeta calibrada ("Pipet aid Plain" 4-000-110 0,0 ml, Drummond Scientific Company, Broomall, PA, EE.UU.) a partir del tubo de recogida.

El débito salival se definió como el volumen de saliva total producida por unidad de tiempo (ml/min).

Creatinina

La concentración de creatinina se determinó en saliva (20 µl sin diluir) utilizando un analizador Olympus AU460 (Olympus Diagnostics Systems) y aplicando el método de Jaffé (test

colorimétrico-cinético) que hemos descrito previamente. Los valores obtenidos se expresaron en $\mu\text{mol/L}$.

Urea

La concentración de urea se determinó en saliva (20 μl sin diluir) utilizando un analizador Olympus AU460 (Olympus Diagnostics Systems) y aplicando el método de UV-cinético que hemos descrito previamente. Los valores obtenidos se expresaron en mmol/L .

Ionograma

✓ Ión sodio

La concentración de sodio se determinó en una muestra de saliva de 25 μl diluida en 10 μl de agua destilada utilizando un analizador Olympus AU460 (Olympus Diagnostics Systems) y aplicando el método del electrodo selectivo con potenciometría indirecta. Se emplearon como parámetros definidos una concentración media de 140 mmol/L con límite máximo de 200 mmol/L y mínimo de 50 mmol/L . Los valores se expresaron en mmol/L .

✓ Ión potasio

La concentración de potasio se determinó en una muestra de saliva de 25 μl diluida en 10 μl de agua destilada utilizando un analizador Olympus AU460 (Olympus Diagnostics Systems) y aplicando el método del electrodo selectivo con potenciometría indirecta. Se emplearon como parámetros definidos una concentración media de 4 mmol/L con límite máximo de 10 mmol/L y mínimo de 1 mmol/L . Los valores se expresaron en mmol/L .

✓ Ión cloro

La concentración de cloro se determinó en una muestra de saliva de 25 μl diluida en 10 μl de agua destilada utilizando un analizador Olympus AU460 (Olympus Diagnostics Systems) y aplicando el método del electrodo selectivo con potenciometría

indirecta. Se emplearon como parámetros definidos una concentración media de 100 mmol/L con límite máximo de 180 mmol/L y mínimo de 50 mmol/L. Los valores se expresaron en mmol/L.

✓ Ión calcio

La concentración de calcio se determinó en una muestra de saliva de 25 µl diluida en 10 µl de agua destilada utilizando un analizador Olympus AU460 (Olympus Diagnostics Systems) y aplicando el método Arsenazo III (test fotométrico-colorimétrico). El reactivo empleado fue el "OSR 6176" (Olympus Life and Material Science Europa GmbH). La reacción de los iones calcio con el Arsenazo III (2-2'-[1,8-Dihidroxi-3,6-disulfonaftileno-2,7-bisazo]-ácido bisbenceno-ácido arsénico) produce un compuesto de color violeta oscuro cuya tasa de absorbancia a una longitud de onda de 660/700 nm es directamente proporcional a la concentración de calcio de la muestra. Con el método Arsenazo III, la concentración de magnesio en la muestra no perturba de forma significativa la determinación de la concentración de calcio. Los valores se expresaron en mmol/L.

✓ Enzima alfa-amilasa

La concentración de la enzima alfa-amilasa se determinó en una muestra de saliva diluida (1:1000) utilizando un analizador Olympus AU460 (Olympus Diagnostics Systems) y aplicando el método colorimétrico-cinético. El reactivo empleado fue "OSR6106" (Olympus Life and Material Science Europa GmbH). La alfa-amilasa reacciona directamente con el 2-cloro-4-nitrofenil- α -D-maltotriosido (CNP3) liberando 2-cloro-4-nitrofenol (CNP) (no necesitando la presencia de proto-enzimas). El aumento en la tasa de absorbancia a una longitud de onda de 410 nm es directamente proporcional a la actividad de la alfa-amilasa presente en la muestra. Los valores se expresaron en unidades/L.

✓ pH salival

El pH salival se determinó mediante una escala colorimétrica, utilizando tiras indicadoras con un rango de medida de 5,0-10,0 (Neutralit® MERCK); introduciendo las tiras en el tubo de polipropileno que contenía la muestra de saliva, se estimó el pH en base al valor correspondiente al cambio de color.

Tabla 12. Procedimientos utilizados para la determinación de los parámetros bioquímicos salivales

| BIOQUÍMICA SALIVAL | | | |
|---------------------------|-------------------------|-----------------|---|
| Parámetro | Método | Reactivo | Composición |
| Volumen | Pipeta calibrada | NP | NP |
| Sodio Potasio Cloro | ES con PI* | NP | NP |
| Calcio | Arsenazo III* | OSR 6176 | Imidazol (pH 6,5) Arsenazo III= 0,30 mmol/L Tritón X-100 |
| Alfa-amilasa | Colorimétrico-cinético* | OSR6106 | MES (pH 6,05)= 36,1 mmol/L Acetato cálcico= 3,6 mmol/L NaCl= 37,2 mmol/L Tiocianato potásico= 253 mmol/L CNP3= 1,63 mmol/L |
| pH | ES con PI** | NP | NP |
| Creatinina | Jaffé* | OSR6178 | Hidróxido de sodio= 120 mmol/L Ácido pícrico= 2,9 mmol/L |
| Urea | UV cinético* | OSR6134 | Solución tampón= 100 mmol/L NADH ≥ 0,26 mmol/L Difosfato de tetra-sodio= 10 mmol/L EDTA= 2,65 mmol/L 2-oxoglutarato ≥ 9,8 mmol/L Ureasa ≥ 17,76 kU/L ADP ≥ 2,6 mmol/L GLDH ≥ 0,16 kU/L |

ES= electrodo selectivo; PI= potenciometría indirecta; NP= no procede; *Se empleó el analizador Olympus AU460; **Se empleó el pHmetro EXTECH PH110

3.5. Presencia de amonio en el aire exhalado

Evaluación del fetor urémico

Se efectuó un test olfatorio a todos los pacientes del grupo de estudio antes de iniciar el procedimiento de hemodiálisis. Para ello, el paciente debe sentarse y mantener los labios cerrados sin deglutir durante sesenta segundos; a continuación, tiene que exhalar en dirección a la nariz del evaluador, que estará situado a unos 10 cm.

El experimentador aplicará entonces la siguiente escala organoléptica semicuantitativa (Rosenberg, 1991):

- 0= ausencia de olor (sin olor)
- 1= olor poco perceptible
- 2= olor ligero pero claramente perceptible
- 3= olor moderado
- 4= olor fuerte
- 5= olor extremadamente fuerte de gran intensidad

Para facilitar el análisis estadístico de los resultados, éstos se agruparon en sólo 4 opciones, aglomerando bajo el epígrafe de “olor intenso” las categorías 3, 4 y 5 de la escala previa.

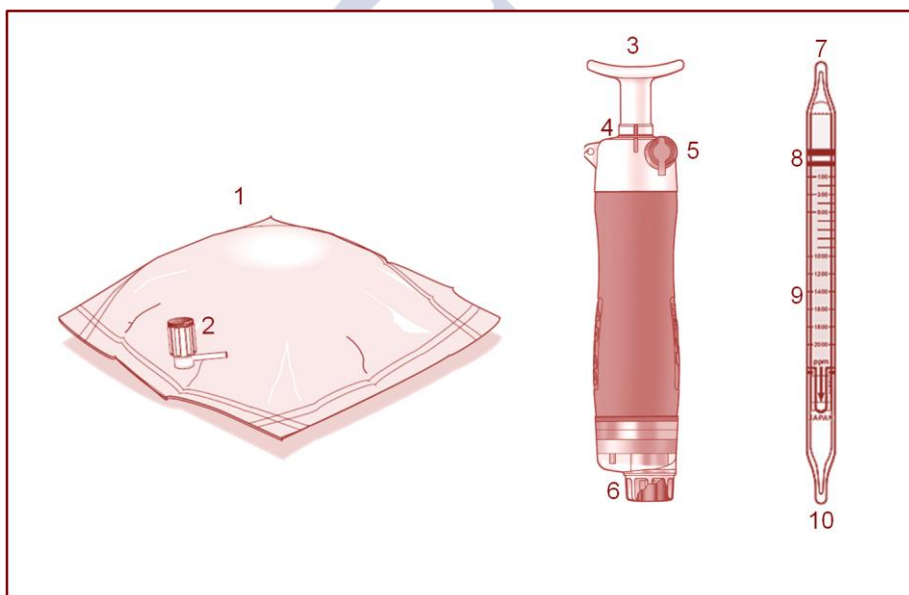
La reproducibilidad inter-observador se determinó mediante la aplicación seriada del test olfatorio a los 44 pacientes por parte de un segundo experimentador no entrenado, analizando los resultados mediante el Test Exacto de Fisher.

Determinación cuantitativa del amonio

Para poder cuantificar la concentración de amonio en el aire exhalado, se diseñó un dispositivo específico que es una modificación del que habitualmente se utiliza para la monitorización de aire ambiental. Este dispositivo consta de: una boquilla; una bolsa Tedlar®

de polifluoruro de vinilo, de naturaleza inerte, con capacidad de 1 litro (SKC Sample Bags 232 Series, SKC Inc., Eighty Four, PA, EE.UU.), con una válvula para permitir su llenado y posteriormente el vaciado a demanda del experimentador; una bomba de aspiración manual (Kitagawa AP-20, Sensidyne, Clearwater, Florida, EE.UU.); y un tubo colorimétrico específico para la detección de amonio (Kitagawa Precision Gas Detector Tubes N° 105SD Ammonia), con un rango de detección de 0,1-20 ppm (Figura 2).

Figura 2. Componentes del dispositivo para la determinación cuantitativa de amonio en el aire exhalado



Bolsa Tedlar®

1. Bolsa Tedlar®
2. Boquilla y válvula

Bomba de aspiración manual

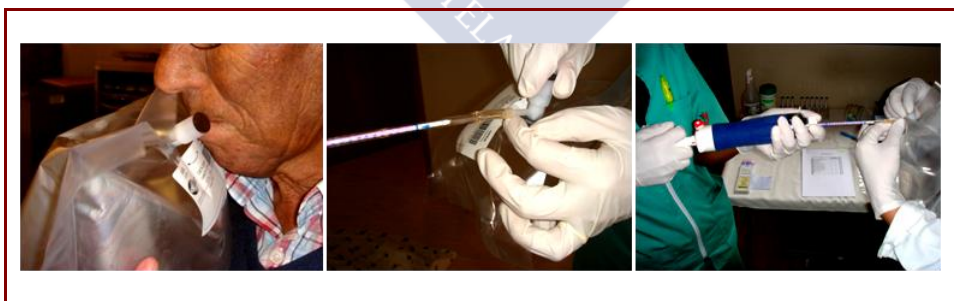
3. Mango del émbolo
4. Eje del émbolo
5. Orificio de salida del gas (aire)
6. Conector para la entrada de la muestra

Tubo colorimétrico

7. Zona de conexión con la bolsa Tedlar®
8. Concentración "cero" de amonio
9. Escala de concentración de amonio
10. Zona de conexión con la bomba

Para la recogida de las muestras se solicita al paciente que haga una inspiración profunda y luego realice una exhalación prolongada y completa a través de la boquilla que lleva conectada la bolsa Tedlar®. A continuación, se acopla el tubo colorimétrico a la bomba de aspiración manual –para lo cual es necesario romper previamente el extremo del tubo– y por su extremo opuesto a la bolsa Tedlar®. El aire de la muestra se aspira de la bolsa y atraviesa el tubo (aproximadamente 100 ml por cada bombeo completo) (Figura 3). Se repite la acción de bombeo 5 veces y entonces se espera a que los reactivos que están en el interior del tubo provoquen un cambio de color –de púrpura claro a amarillo claro–, como expresión de una reacción química entre el amonio y el ácido fosfórico [$\text{NH}_3 + \text{H}_3\text{PO}_4 = (\text{NH}_4)_2 \text{PO}_4$]. Transcurrido un tiempo máximo de 5 minutos (1 minuto/100ml de muestra), se realiza la lectura de la concentración de amonio directamente en una escala impresa en el tubo (Figura 4).

Figura 3. Modo de empleo del dispositivo para la determinación cuantitativa de amonio en el aire exhalado

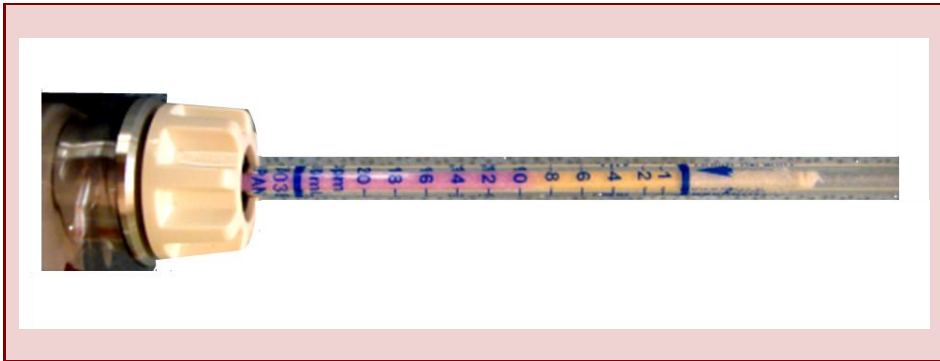


Izquierda: El aire se insufla en la bolsa Tedlar®

Centro: Conexión del tubo colorimétrico a la bolsa Tedlar® y a la bomba

Derecha: El aire de la muestra se aspira de la bolsa por acción de la bomba y atraviesa el tubo

Figura 4. Lectura de la concentración de amonio directamente en una escala impresa en el tubo colorimétrico (color amarillo)



El mismo operador realizó dos registros a cada paciente, uno previo a la sesión de diálisis y otro inmediatamente después de finalizar la sesión.



3.6. Análisis estadístico de los resultados

Los resultados obtenidos en el presente estudio fueron analizados por el Grupo Interdisciplinar de Bioestadística - GRID[ECMB]- del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Santiago de Compostela. Se utilizó el programa informático SPSS versión 12.0 para Windows (Inc., Chicago, EE.UU.). Las variables cuantitativas se expresaron mediante los índices descriptivos: media y desviación estándar.

Para el estudio de las variables cuantitativas en dos muestras independientes (ej. gingivitis en los pacientes con IRC y en los controles) se aplicó el test de la T de Student o la U de Mann-Whitney, dependiendo de si los valores de la variable cuantitativa analizada presentaban o no una distribución normal, lo que se determinó con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para el estudio de las variables cualitativas (ej. fetor urémico) se aplicó el test exacto de Fisher (cuando se comparaban dos muestras independientes con una variable cualitativa binaria) o el Chi-Cuadrado FxC (cuando se comparaban dos muestras independientes con una variable cualitativa que tenía más de dos categorías). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Para el estudio de la correlación entre variables cuantitativas (parámetros bioquímicos) se analizó el coeficiente de correlación de Pearson. En los casos de correlación significativa se determinó la ecuación del modelo de regresión simple. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Para el estudio de la correlación entre variables cualitativas y cuantitativas (parámetros clínicos y bioquímicos), además del análisis univariante, se efectuó un análisis multivariante aplicando el método de regresión logística binaria.





4. Resultados ---



4.1. Estado de salud oral del grupo de estudio y del grupo control

Los principales hallazgos en términos de salud oral en los pacientes con IRC y en los controles en base a: número de dientes ausentes, cariados y obturados, acúmulo de placa supragingival y de cálculo, inflamación gingival, bolsas periodontales, pérdida de inserción y grado de movilidad, se detallan en la tabla 13.

El número medio de dientes cariados fue similar en los pacientes con IRC y en los controles ($1,70 \pm 2,75$ y $1,63 \pm 2,00$, respectivamente). En los pacientes con IRC, el número medio de dientes ausentes fue $13,93 \pm 8,97$ y en los controles $9,70 \pm 6,73$, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,018$). Se detectaron 6 participantes totalmente edéntulos en el grupo de estudio y 1 entre los controles. El número medio de dientes obturados fue significativamente inferior en los pacientes con IRC con respecto a los controles ($1,20 \pm 1,92$ versus $2,35 \pm 2,26$; $p < 0,021$).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al acúmulo de placa supragingival entre el grupo de estudio y el control ($p < 0,001$). Los pacientes con IRC presentaron más placa bacteriana que los controles ($2,02 \pm 0,76$ versus $1,11 \pm 0,74$). El acúmulo de cálculo fue significativamente superior en los pacientes con IRC que en los controles ($1,72 \pm 0,76$ versus $0,89 \pm 0,65$; $p < 0,001$). Los pacientes con IRC también tenían más inflamación gingival que los controles, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($1,26 \pm 0,73$ versus $0,83 \pm 0,65$; $p = 0,010$). Con relación al número de bolsas periodontales patológicas, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, constituyendo un

hallazgo más frecuente en los pacientes con IRC que en los controles ($1,55 \pm 0,98$ versus $0,81 \pm 0,94$; $p=0,001$).

La pérdida de inserción fue significativamente superior en los pacientes con IRC que en los controles ($1,04 \pm 0,59$ versus $0,71 \pm 0,55$; $p=0,017$). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en relación al grado de movilidad dentaria.

Tabla 13. Número de dientes ausentes, cariados y obturados, acúmulos de placa supragingival y cálculo, inflamación gingival, bolsas periodontales, pérdida de inserción y movilidad dentaria, en los pacientes con insuficiencia renal crónica –IRC– ($n= 44$) y en los controles ($n= 44$)

| | PACIENTES IRC ($\mu \pm \delta$) | CONTROLES ($\mu \pm \delta$) | SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA |
|-----------------------------|--|--|----------------------------------|
| Cariados | $1,70 \pm 2,75$ | $1,63 \pm 2,00$ | $p= 0,890$ |
| Ausentes | $13,93 \pm 8,97$ | $9,70 \pm 6,73$ | $p= 0,018$ |
| Obturados | $1,20 \pm 1,92$ | $2,35 \pm 2,26$ | $p< 0,021$ |
| Placa Supragingival | $2,02 \pm 0,76$ | $1,11 \pm 0,74$ | $p< 0,001$ |
| Cálculo | $1,72 \pm 0,76$ | $0,89 \pm 0,65$ | $p< 0,001$ |
| Inflamación Gingival | $1,26 \pm 0,73$ | $0,83 \pm 0,65$ | $p= 0,010$ |
| Bolsas Periodontales | $1,55 \pm 0,98$ | $0,81 \pm 0,94$ | $p= 0,001$ |
| Pérdida de Inserción | $1,04 \pm 0,59$ | $0,71 \pm 0,55$ | $p= 0,017$ |
| Movilidad | $0,28 \pm 0,45$ | $0,19 \pm 0,38$ | $p= 0,324$ |

4.2 PARÁMETROS ANALÍTICOS EN EL GRUPO DE ESTUDIO ANTES DE LA DIÁLISIS Y EN EL GRUPO CONTROL

4.2.1. Bioquímica sanguínea

En la Tabla 14 se detallan los valores de los parámetros bioquímicos analizados en la sangre de los pacientes del grupo de estudio y de los controles.

En los pacientes con IRC, la concentración media de creatinina sérica fue $636,20 \pm 194,67$ $\mu\text{mol/L}$, el aclaramiento medio de creatinina fue $9,88 \pm 6,84$ ml/min y el nivel medio de urea fue $21,94 \pm 7,76$ mmol/L; en los controles, estos valores fueron $79,82 \pm 13,31$ $\mu\text{mol/L}$, $83,67 \pm 21,82$ ml/min y $6,00 \pm 1,58$ mmol/L, respectivamente. Al comparar los niveles séricos de creatinina y urea, así como los valores del aclaramiento de creatinina entre los pacientes con IRC y los controles, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$, $p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente).

Tabla 14. Parámetros bioquímicos evaluados en sangre en los pacientes con insuficiencia renal crónica –IRC– (n= 44) y en los controles (n= 44)

| PARÁMETROS SANGUÍNEOS | | | |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | PACIENTES IRC ($\mu \pm \delta$) | CONTROLES ($\mu \pm \delta$) | SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA |
| Creatinina ($\mu\text{mol/L}$) | $636,20 \pm 194,67$ | $79,82 \pm 13,31$ | $p < 0,001$ |
| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | $9,88 \pm 6,84$ | $83,67 \pm 21,82$ | $p < 0,001$ |
| Urea (mmol/L) | $21,94 \pm 7,76$ | $6,00 \pm 1,58$ | $p < 0,001$ |

4.2.2. Bioquímica salival

En la Tabla 15 se detallan los parámetros bioquímicos evaluados en la saliva de los pacientes con IRC y de los controles.

El volumen salival fue significativamente inferior en los pacientes con IRC que en los controles ($1,09 \pm 0,90$ ml frente a $1,87 \pm 0,78$ ml; $p < 0,001$). Las concentraciones medias de creatinina y urea salivales en los pacientes con IRC fueron $86,58 \pm 44,54$ $\mu\text{mol/L}$ y $24,31 \pm 9,30$ $\mu\text{mol/L}$ respectivamente, mientras que en los controles fueron $29,61 \pm 32,62$ $\mu\text{mol/L}$ y $8,52 \pm 4,43$ $\mu\text{mol/L}$ respectivamente; estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente).

En los pacientes con IRC la concentración media de sodio fue $12,71 \pm 5,40$ mmol/L, la de potasio $39,12 \pm 14,28$ mmol/L y la de cloro $41,17 \pm 11,97$ mmol/L; en los controles, estos valores fueron $9,18 \pm 3,09$ mmol/L, $23,02 \pm 6,94$ mmol/L y $26,73 \pm 10,26$ mmol/L respectivamente. Las concentraciones de sodio, potasio y cloro fueron significativamente superiores en los pacientes con IRC que en los controles ($p = 0,002$, $p < 0,001$ y $p = 0,001$, respectivamente). En los pacientes con IRC la concentración media de calcio fue $3,09 \pm 2,23$ mmol/L, mientras que en los controles fue $1,62 \pm 1,56$ mmol/L; la diferencia entre estos valores alcanzó significación estadística ($p = 0,002$).

En relación a la enzima alfa-amilasa, los niveles detectados fueron más altos en los pacientes con IRC (274.400 ± 290.210 unidades/L) que en los controles (142.000 ± 157.369 unidades/L), resultando estadísticamente significativa la diferencia entre ambos grupos ($p = 0,01$).

En los pacientes con IRC, el pH salival medio fue $6,59 \pm 1,08$, mientras que en los controles fue $7,14 \pm 0,82$, resultando la diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,01$).

Tabla 15. Parámetros bioquímicos evaluados en saliva en los pacientes con insuficiencia renal crónica –IRC– (n= 44) y en los controles (n= 44)

| PARÁMETROS SALIVALES | | | |
|---|--|--|----------------------------------|
| | PACIENTES IRC ($\mu \pm \delta$) | CONTROLES ($\mu \pm \delta$) | SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA |
| Volumen (ml) | $1,09 \pm 0,90$ | $1,87 \pm 0,78$ | $p < 0,001$ |
| Creatinina ($\mu\text{mol /L}$) | $86,58 \pm 44,54$ | $29,61 \pm 32,62$ | $p < 0,001$ |
| Urea ($\mu\text{mol /L}$) | $24,31 \pm 9,30$ | $8,52 \pm 4,43$ | $p < 0,001$ |
| Ionograma | | | |
| Ión sodio (mmol/L) | $12,71 \pm 5,40$ | $9,18 \pm 3,09$ | $p = 0,002$ |
| Ión potasio (mmol/L) | $39,12 \pm 14,28$ | $23,02 \pm 6,94$ | $p < 0,001$ |
| Ión cloro (mmol/L) | $41,17 \pm 11,97$ | $26,73 \pm 10,26$ | $p < 0,001$ |
| Ión calcio (mmol/L) | $3,09 \pm 2,23$ | $1,62 \pm 1,56$ | $p = 0,002$ |
| Enzima alfa-amilasa (unidades/L) | $274,40 \pm 290,21$ | $142,00 \pm 157,36$ | $p = 0,010$ |
| pH | $6,59 \pm 1,08$ | $7,14 \pm 0,82$ | $p = 0,010$ |

4.2.3. Relación entre bioquímica sanguínea y salival

En este apartado se pretende determinar si existe alguna correlación entre los parámetros bioquímicos sanguíneos y los salivales, tanto en los pacientes con IRC antes de la diálisis (Tabla 16) como en los controles (Tabla 17).

Pacientes con IRC

Se detectó una correlación positiva estadísticamente significativa entre las concentraciones sérica y salival de creatinina ($p < 0,001$; $R^2 = 0,328$). La creatinina sérica también se relacionó de forma estadísticamente significativa con la concentración de urea en saliva ($p < 0,001$; $R^2 = 0,351$).

La urea sérica se correlacionó de forma positiva estadísticamente significativa con los niveles salivales de urea ($p < 0,001$; $R^2 = 0,630$), creatinina ($p < 0,001$; $R^2 = 0,146$), ión potasio ($p = 0,020$; $R^2 = 0,109$), ión cloro ($p = 0,044$; $R^2 = 0,074$), enzima alfa-amilasa ($p = 0,037$; $R^2 = 0,079$) y con el pH salival ($p = 0,029$; $R^2 = 0,102$).

Observamos una correlación negativa estadísticamente significativa entre la concentración sérica de glucosa y el pH salival ($p = 0,045$; $R^2 = 0,117$).

La concentración en sangre de proteínas totales se correlacionó de forma positiva estadísticamente significativa con la de creatinina salival ($p = 0,020$; $R^2 = 0,194$).

Encontramos una correlación negativa estadísticamente significativa entre la concentración sérica de calcio y la de ión sodio en saliva ($p = 0,026$; $R^2 = 0,099$). Los niveles séricos de sodio condicionaban negativamente el pH salival ($p = 0,017$; $R^2 = 0,110$), mientras que por el contrario los de potasio guardaban una correlación positiva con este parámetro ($p = 0,008$; $R^2 = 0,141$).

Tabla 16. Relación entre los parámetros bioquímicos evaluados en sangre y saliva en los pacientes IRC antes de la diálisis

| SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA | | | | | | |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|------------------|---------------------|-------------------------------|-------------------|
| | COCKCROFT-GAULT (ml/min) | CREATININA ($\mu\text{mol/L}$) | UREA (mmol/L) | GLUCOSA (mmol/L) | PROTEÍNAS TOTALES (g/L) | ALBUMINA (g/L) |
| Volumen (ml) | 0,755 | 0,931 | 0,436 | 0,051 | 0,337 | 0,096 |
| Creatinina ($\mu\text{mol/L}$) | 0,055 | <0,001 | 0,001 | 0,978 | 0,020 | 0,299 |
| Urea ($\mu\text{mol/L}$) | 0,036 | <0,001 | <0,001 | 0,921 | 0,354 | 0,925 |
| Ionograma | | | | | | |
| ión sodio (mmol/L) | 0,336 | 0,168 | 0,259 | 0,827 | 0,258 | 0,066 |
| ión potasio (mmol/L) | 0,675 | 0,102 | 0,020 | 0,831 | 0,568 | 0,928 |
| ión cloro (mmol/L) | 0,360 | 0,093 | 0,044 | 0,454 | 0,518 | 0,158 |
| ión calcio (mmol/L) | 0,672 | 0,967 | 0,624 | 0,071 | 0,166 | 0,118 |
| Enzima alfa-amilasa (unidades/L) | 0,601 | 0,589 | 0,037 | 0,260 | 0,610 | 0,758 |
| pH | 0,406 | 0,784 | 0,029 | 0,045 | 0,202 | 0,753 |

| | GOT (U/L) | GPT (U/L) | GGT (U/L) | CALCIO (mmol/L) | SODIO (mmol/L) | POTASIO (mmol/L) | CLORO (mmol/L) | PROT. C-REACTIVA (mg/L) |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------------|-------------------|---------------------|-------------------|----------------------------|
| Volumen (ml) | 0,325 | 0,126 | 0,827 | 0,058 | 0,416 | 0,198 | 0,834 | 0,617 |
| Creatinina ($\mu\text{mol/L}$) | 0,117 | 0,064 | 0,434 | 0,445 | 0,458 | 0,857 | 0,106 | 0,996 |
| Urea ($\mu\text{mol/L}$) | 0,336 | 0,534 | 0,728 | 0,884 | 0,644 | 0,279 | 0,276 | 0,085 |
| Ionograma | | | | | | | | |
| ión sodio (mmol/L) | 0,049 | 0,033 | 0,930 | 0,026 | 0,264 | 0,234 | 0,607 | 0,954 |
| ión potasio (mmol/L) | 0,313 | 0,382 | 0,288 | 0,625 | 0,337 | 0,703 | 0,605 | 0,104 |
| ión cloro (mmol/L) | 0,569 | 0,509 | 0,655 | 0,228 | 0,338 | 0,924 | 0,769 | 0,195 |
| ión calcio (mmol/L) | 0,102 | 0,098 | 0,748 | 0,102 | 0,466 | 0,099 | 0,413 | 0,448 |
| Enzima alfa-amilasa (unidades/L) | 0,453 | 0,761 | 0,620 | 0,450 | 0,875 | 0,269 | 0,841 | 0,625 |
| pH | 0,591 | 0,443 | 0,837 | 0,075 | 0,017 | 0,008 | 0,092 | 0,717 |

Grupo control

La concentración sérica de urea mantenía una correlación positiva estadísticamente significativa con la concentración en saliva de ión potasio ($p= 0,021$; $R^2= 0,100$) y de ión cloro ($p= 0,019$; $R^2= 0,104$).

Tabla 17. Relación entre los parámetros bioquímicos evaluados en sangre y saliva en los controles

| SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA | | | |
|---|---------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| | COCKCROFT- GAULT (ml/min) | CREATININA ($\mu\text{mol/L}$) | UREA (mmol/L) |
| Volumen (ml) | 0,691 | 0,874 | 0,828 |
| Creatinina ($\mu\text{mol /L}$) | 0,526 | 0,584 | 0,779 |
| Urea ($\mu\text{mol /L}$) | 0,892 | 0,498 | 0,126 |
| Ionograma | | | |
| ión sodio (mmol/L) | 0,265 | 0,753 | 0,050 |
| ión potasio (mmol/L) | 0,166 | 0,171 | 0,021 |
| ión cloro (mmol/L) | 0,392 | 0,140 | 0,019 |
| ión calcio (mmol/L) | 0,635 | 0,510 | 0,511 |
| Enzima alfa-amilasa (unidades/L) | 0,211 | 0,292 | 0,277 |
| pH | 0,813 | 0,839 | 0,622 |

4.2.4. Relación entre bioquímica salival y estado de salud oral

En este apartado se pretende determinar si existe alguna correlación entre los parámetros bioquímicos salivales y las variables empleadas para definir el estado de salud oral (dientes ausentes, cálculo, inflamación gingival, bolsas periodontales, pérdida de

inserción y movilidad), tanto en los pacientes con IRC antes de la diálisis como en los controles.

Pacientes con IRC

Ausencias dentarias

No se constató ninguna correlación entre el número de ausencias dentarias y las concentraciones salivales de creatinina, urea, ión sodio, ión cloro y alfa-amilasa, ni tampoco con el pH salival.

Se detectó una correlación positiva estadísticamente significativa entre el número de dientes ausentes y la concentración salival de ión potasio ($p= 0,040$; $R^2= 0,081$), así como con la de ión calcio ($p= 0,020$; $R^2= 0,111$).

El número de ausencias dentarias guardaba una correlación negativa estadísticamente significativa con el volumen salival ($p= 0,025$; $R^2= 0,093$).

Inflamación gingival

No se confirmó ninguna correlación entre el grado de inflamación gingival y el volumen salival, las concentraciones salivales de creatinina, ión sodio, ión potasio, ión cloro, ión calcio, alfa-amilasa, ni tampoco con el pH salival.

Únicamente se detectó una correlación negativa estadísticamente significativa entre la presencia de inflamación gingival y la concentración salival de urea ($p= 0,039$; $R^2= 0,099$).

Bolsas periodontales

No se verificó ninguna correlación entre la presencia de bolsas periodontales y el volumen salival, las concentraciones salivales de creatinina, urea, ión sodio, ión calcio, alfa-amilasa, ni tampoco con el pH salival.

Sin embargo, se detectó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de bolsas periodontales y la concentración salival de potasio ($p= 0,029$; $R^2= 0,081$), así como con la concentración salival de cloro ($p= 0,047$; $R^2= 0,066$).

Pérdida de inserción

No se constató ninguna correlación entre la pérdida de inserción y el volumen salival, las concentraciones salivales de urea, creatinina, ión sodio, ión potasio, ión cloro, ión calcio, alfa-amilasa, ni tampoco con el pH salival.

Movilidad dentaria

No se confirmó ninguna correlación entre la movilidad dentaria y el volumen salival, las concentraciones salivales de urea, creatinina, ión sodio, ión potasio, ión cloro, ión calcio, alfa-amilasa, ni tampoco con el pH salival.

Grupo control

Ausencias dentarias

El número de ausencias dentarias no se correlacionó con el volumen de saliva, las concentraciones salivales de urea, ión sodio, ión potasio, ión cloro, ión calcio y alfa-amilasa, ni tampoco con el pH salival.

Se detectó una correlación positiva estadísticamente significativa entre el número de dientes ausentes y la concentración salival de creatinina ($p= 0,046$; $R^2= 0,066$).

Cálculo

El acúmulo de cálculo sólo guardaba una correlación positiva estadísticamente significativa con la concentración salival de creatinina ($p= 0,006$; $R^2= 0,156$) y con la de ión potasio ($p= 0,017$; $R^2= 0,113$).

Inflamación gingival

No se constató ninguna correlación entre la presencia de inflamación gingival y el volumen salival, las concentraciones salivales de ión sodio, ión potasio, ión cloro, ión calcio, alfa-amilasa, ni tampoco con el pH salival.

Por el contrario, se detectó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la presencia de inflamación gingival y la concentración salival de creatinina ($p= 0,045$; $R^2= 0,074$), así como con la de urea ($p= 0,011$; $R^2= 0,131$).

Bolsas periodontales

No se confirmó ninguna correlación entre la presencia de bolsas periodontales y el volumen salival, las concentraciones salivales de ión sodio, ión cloro, ión calcio, alfa-amilasa, ni tampoco con el pH salival.

La presencia de bolsas periodontales sin embargo, guardaba una correlación positiva estadísticamente significativa con la concentración salival de creatinina ($p= 0,009$; $R^2= 0,133$), la de urea ($p= 0,006$; $R^2= 0,149$) y la de ión potasio ($p= 0,039$; $R^2= 0,076$).

Pérdida de inserción

No se constató ninguna correlación entre la pérdida de inserción y el volumen salival, las concentraciones salivales de urea, ión sodio, ión potasio, ión cloro, ión calcio, alfa-amilasa, ni tampoco con el pH salival.

Se detectó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la pérdida de inserción y la concentración salival de creatinina ($p= 0,007$; $R^2= 0,145$).

Movilidad dentaria

No se constató ninguna correlación entre la pérdida de inserción y el volumen salival, las concentraciones salivales de ión sodio, ión potasio, ión cloro, ión calcio, alfa-amilasa, ni tampoco con el pH salival.

Sin embargo, el grado de movilidad dentaria se correlacionó de forma positiva estadísticamente significativa con la concentración salival de urea ($p= 0,045$; $R^2= 0,074$), así como con la de creatinina ($p< 0,001$; $R^2= 0,464$).

4.3. PARÁMETROS ANALÍTICOS DEL GRUPO DE ESTUDIO ANTES Y DESPUÉS DE LA DIÁLISIS

4.3.1. Variaciones de los parámetros bioquímicos sanguíneos

Cuando los pacientes se sometieron a una sesión de hemodiálisis, se observó un descenso estadísticamente significativo en los niveles séricos de creatinina, urea, fósforo, sodio y potasio, con respecto a los obtenidos antes de la diálisis (T de Student; $p < 0,001$). La concentración sérica de calcio fue la única que no varió sustancialmente después de la diálisis.

4.3.2. Variaciones de los parámetros bioquímicos salivales

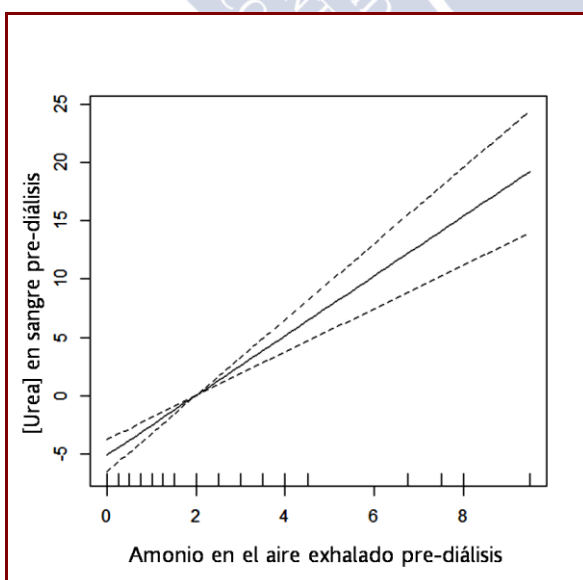
Después de una sesión de hemodiálisis se detectó un aumento significativo del flujo salival, que pasó de $1,09 \pm 0,90$ ml/min a $1,32 \pm 0,81$ ml/min (T de Student; $p < 0,001$). Aplicando la T de Student se demostró una reducción estadísticamente significativa de la concentración salival de urea ($p < 0,001$), creatinina ($p < 0,001$), potasio ($p = 0,003$), cloro ($p < 0,001$) y amilasa ($p = 0,04$). Por el contrario, las concentraciones séricas de sodio y calcio no variaron sustancialmente.

4.4. CONCENTRACIÓN DE AMONIO EN EL AIRE EXHALADO

4.4.1. Concentración de amonio en el aire exhalado en el grupo de estudio antes de la diálisis y en el grupo control

En los pacientes con insuficiencia renal, antes de someterse a la diálisis, la concentración de amonio en el aire exhalado guardaba una relación estadísticamente significativa con la concentración de urea tanto sérica ($p < 0,001$; $R^2 = 0,552$) (Figura 5) como salival ($p < 0,001$; $R^2 = 0,240$). Aplicando el dispositivo que hemos descrito, la concentración de amonio en el aire exhalado resultó indetectable en todos los participantes del grupo control.

Figura 5. Relación entre la detección de amonio en el aire exhalado (ppm) y la concentración sérica de urea pre-diálisis (mmol/L)

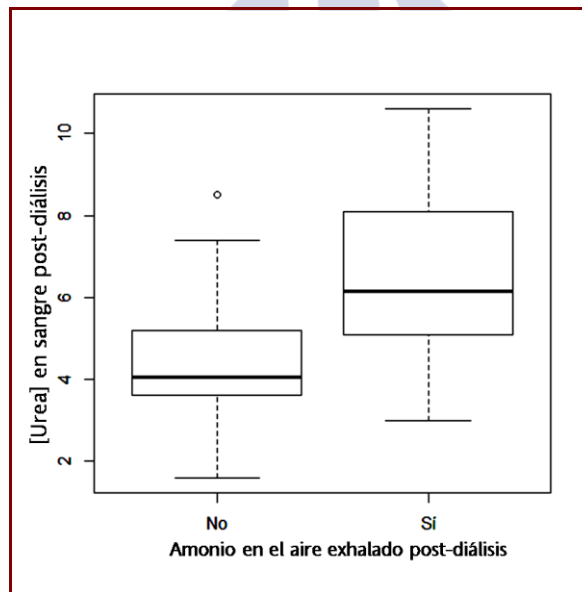


4.4.2 Concentración de amonio en el aire exhalado en el grupo de estudio después de la diálisis

La detección de amonio en el aire exhalado en los pacientes con IRCT después de una sesión de hemodiálisis, guardaba una relación estadísticamente significativa con la concentración de urea en sangre (T de Student; $p= 0,009$) (Figura 6).

Por el contrario, después de la diálisis, no se confirmó una correlación entre la presencia de amonio en el aire exhalado y su concentración salival ($p= 0,361$).

Figura 6. Relación entre la detección de amonio en el aire exhalado y la concentración sérica de urea post-diálisis (mmol/L)



4.5. FETOR URÉMICO

4.5.1. Cuantificación del feto urémico

Aplicando la escala organoléptica semicuantitativa descrita en la sección de Metodología (sin olor; poco perceptible; ligero, pero claramente perceptible; olor intenso), comprobamos que existía una concordancia significativa entre los registros proporcionados por dos investigadores no entrenados (Test Exacto de Fisher, $p < 0,001$). Por el contrario, no se confirmó que existiera una relación estadísticamente significativa entre la evaluación organoléptica de ambos observadores y la percepción subjetiva de los pacientes (nunca huele; raramente huele; generalmente sí huele).

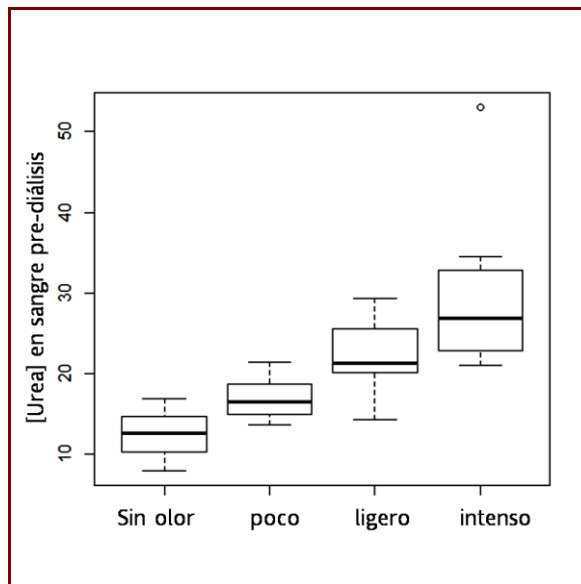
4.5.2. Feto urémico y parámetros bioquímicos en el grupo de estudio antes de la diálisis

Los resultados del test olfatorio organoléptico, guardaban una asociación estadísticamente significativa con la concentración sérica de urea ($p < 0,001$) (Figura 7).

También se constató que existía una relación estadísticamente significativa entre el feto urémico categorizado y la concentración salival de urea ($p < 0,001$) (Figura 8).

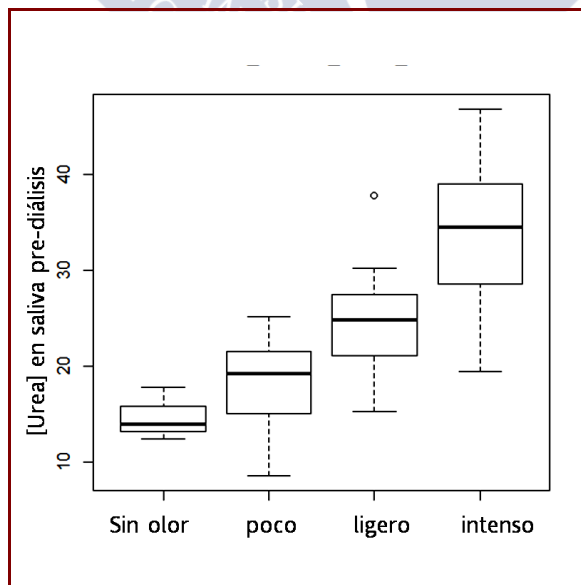
La relación entre la intensidad del feto urémico y la concentración de amonio en el aire exhalado resultó estadísticamente significativa ($p = 0,001$), pero fundamentalmente a expensas de la máxima categoría (“intenso”) frente a las demás (Figura 9 y Tabla 18).

Figura 7. Relación entre la intensidad del fetor urémico y la concentración sérica de urea (mmol/L)



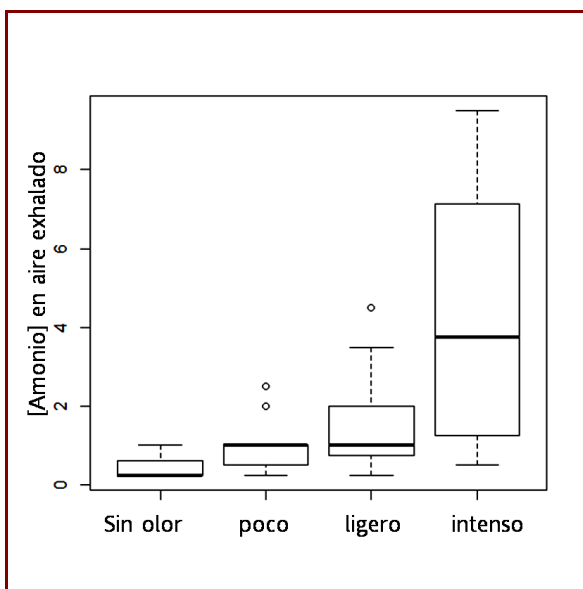
poco= poco perceptible
ligero= ligero, pero claramente perceptible

Figura 8. Relación entre la intensidad del fetor urémico y la concentración salival de urea ($\mu\text{mol/L}$)



poco= poco perceptible
ligero= ligero, pero claramente perceptible

Figura 9. Relación entre la intensidad del fetor urémico y la concentración de amonio en el aire exhalado (ppm)



poco= poco perceptible
 ligero= ligero, pero claramente perceptible

Tabla 18. Diferencias entre las categorías de fetor urémico para discriminar la concentración de amonio en el aire exhalado

| CATEGORÍA DE REFERENCIA | sin olor | poco perceptible | ligero, pero claramente perceptible |
|--|-----------------|-------------------------|--|
| poco perceptible | 0,267 | - | - |
| ligero, pero claramente perceptible | 0,093 | 0,433 | - |
| olor intenso | 0,001 | 0,002 | 0,005 |



5. Discusión



5.1. Selección del grupo de estudio

En los estadios avanzados de la IRC, se detectan alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y del metabolismo calcio-fósforo, que potencialmente pueden reflejarse en la cavidad oral. En consecuencia, el grupo de estudio lo constituyeron pacientes con IRC con fallo renal. De las 3 modalidades de tratamiento sustitutivo que existen (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal), la hemodiálisis es la más utilizada en nuestro país. Wilem Kolff (Kolff et al, 1944) publicó en 1944 sus primeras experiencias sobre la aplicación del riñón artificial en humanos, siguiendo los pasos de un grupo de investigadores de la Facultad de Medicina Johns Hopkins de Baltimore, que 30 años antes habían descrito “el equipamiento y los métodos necesarios para la vividifusión en animales” (Abel et al, 1914). Desde entonces, se ha perfeccionado la técnica de forma sustancial en términos de biocompatibilidad de los equipos, simplicidad de manejo, disminución de costes y sobre todo de eficacia en la eliminación de urea y elementos iónicos (Treviño, 1993). Esto convierte al paciente sometido a hemodiálisis en un objetivo particular de estudio desde el punto de vista odontológico, ya que en los períodos interdialíticos determinados parámetros bioquímicos sanguíneos que condicionan los de sus homólogos salivales llegan a recuperar niveles fisiológicos. En el trasplantado renal la administración de fármacos como corticosteroides, inhibidores de la calcineurina (ciclosporina), inhibidores de la proliferación linfocitaria (azatioprina, MMF) o más recientemente el tacrolimus, favorecen la aparición de manifestaciones orales relacionadas con la inmunosupresión más que con la propia IRC (Benderli et al, 2000; Davidovich et al, 2005; Proctor et al, 2005). Por esta razón, todos los

pacientes con fallo renal que se seleccionaron para formar parte del grupo de estudio estaban incluidos en programas de hemodiálisis.

A diferencia de los adultos, en los que habitualmente la IRC es progresiva, en los niños suele responder a anomalías estructurales o endocrino-metabólicas de carácter congénito, por lo que existen alteraciones dentales que expresan desórdenes en las etapas iniciales del desarrollo -como hipoplasia de esmalte o erupción dentaria retrasada- que ya han sido descritas en numerosas publicaciones (Wolff et al, 1985; Nunn et al, 2000; Ertugrul et al, 2003; Al-Nowaiser et al 2003). Nuestro colectivo de estudio lo constituyeron adultos, porque en la literatura hay pocos artículos referidos específicamente a las manifestaciones orales y al estado de salud oral de los adultos con IRC (Proctor et al, 2005).

Los métodos más precisos para determinar el filtrado glomerular son: el aclaramiento de inulina y la medición por radioisótopos, pero debido a su complejidad técnica no se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica. La tasa de creatinina está condicionada directamente por la masa muscular y en menor proporción por el ingreso proteico; en consecuencia, la creatinina plasmática no es un buen indicador de la función renal, ya que suele ser menor de la esperada cuando disminuye significativamente el filtrado glomerular. Para determinar el FGR utilizamos la fórmula de Cockcroft-Gault (Cockcroft-Gault, 1976), que analiza la creatinina plasmática pero incorporando factores de corrección antropométricos y nutricionales -lo que obligó a seleccionar a los integrantes del grupo control en base a su edad y género, pero teniendo también en cuenta su peso-. Se ha desaconsejado el empleo de esta fórmula en pacientes con un FGR inferior a 30 ml/min -por la dispersión de datos y la alta variabilidad del aclaramiento de creatinina- (Di Gioia MC, 2003), pero en el presente estudio se minimizó esta limitación porque todos los pacientes con fallo renal recibían hemodiálisis.

5.2. Estado de salud oral e insuficiencia renal crónica

La terapia sustitutiva de los pacientes con IRC y concretamente la diálisis, ocasiona alteraciones sistémicas, complicaciones orales, y variaciones del flujo y la composición de la saliva (Epstein et al, 1980; Roskerr et al, 2001; Humphrey et al, 2001); si a esto añadimos el escaso cumplimiento de los hábitos de higiene oral que demuestran muchos de estos enfermos (Galili et al, 1983), este colectivo debería exhibir una importante prevalencia de caries, periodontitis y lesiones orales. Sin embargo, en la literatura hay pocos artículos en los que se analicen específicamente el estado de salud oral y las necesidades de tratamiento odontológico de los pacientes con IRC, y éstos muestran resultados paradójicos en términos de índice CAO y severidad de enfermedad periodontal (Proctor et al, 2005).

5.2.1. Índice CAO

Para efectuar una aproximación epidemiológica a la presencia de caries en la dentición definitiva se aplica desde 1938 el índice CAO o CAOD (cao) (Klein et al, 1938). Numerosos autores han utilizado este índice para valorar el estado de salud oral de los pacientes con IRC tanto en niños (Obry et al, 1984; Jaffe et al, 1986; Rojas et al, 1991; Ertugrul et al, 2003; Nakhjavani et al, 2007) como en adultos (Naugle et al, 1998; Gavaldá et al, 1999; Al-Wahadni y Al-Omari, 2003; Bots et al 2006; Bayraktar et al, 2009; Cengiz et al, 2009) (Tablas 19 y 20).

Coincidiendo con otros autores (Gavaldá et al, 1999; Bots et al 2006; Marinho et al 2007; Bayraktar et al, 2009; Cengiz et al, 2009), en el presente estudio no observamos diferencias significativas entre el índice CAO del grupo control y el de los pacientes con IRC. Sin

embargo, el empleo de este índice debería limitarse a aquellos grupos de edad en los que el edentulismo se debe exclusivamente a la caries (excluyendo la afectación periodontal). Otros inconvenientes añadidos son que no evalúa la intensidad de afectación del diente -cuyo pronóstico variará según el número de superficies afectadas-, ni estima las necesidades de tratamiento. Por último, no establece el número de dientes con caries activa (C), no especifica la causa de las ausencias dentarias (A) y no permite determinar si el número de obturaciones (O) expresa una mayor prevalencia de caries o más cuidados profesionales. En consecuencia, en el presente estudio para completar la información proporcionada por el índice CAO se hicieron valoraciones independientes del número de dientes ausentes, dientes con caries activa y obturaciones.

Tabla 19. Índice cao/CAO en niños y adolescentes con insuficiencia renal crónica

| Autor, año | Tipo de pacientes (número) | Resultados |
|------------------------|--|--|
| Obry et al, 1984 | Hemodializados (18) | El 56% índice cao= 0 |
| Jaffe et al, 1986 | Insuficiencia renal crónica (52) | Menor CAO que los controles |
| Rojas et al, 1991 | Trasplantados (15) Hemodializados (15) Urémicos (15) | No diferencias significativas entre grupos; el menor cao en hemodializados y urémicos, y el mayor en controles |
| Ertugrul et al, 2003 | Hemodializados (38) | Menor cao en hemodializados que en controles; similar CAO en ambos grupos |
| Nakhjavani et al, 2007 | Hemodializados (52) | Menor CAO en hemodializados que en controles |

Tabla 20. Índice CAO en adultos con insuficiencia renal crónica

| Autor, año | Tipo de pacientes (número) | Resultados |
|-----------------------------|--|---|
| Naugle et al, 1998 | Hemodializados (45) | El 64% de los pacientes tenían un CAO elevado |
| Gavaldá et al, 1999 | Hemodializados (105) | No diferencias significativas en el CAO de pacientes y controles |
| Al-Wahadni y Al-Omari, 2003 | Hemodializados (47); clasificados según tiempo en diálisis | El CAO aumenta significativamente con los años de diálisis |
| Bots et al, 2006 | Hemodializados (28) Diálisis peritoneal (14) | No diferencias significativas en el CAO de pacientes y controles |
| Marinho et al, 2007 | Hemodializados (28) | No diferencias significativas en el CAO de pacientes y controles |
| Bayraktar et al, 2009 | Hemodializados (100) Diálisis peritoneal (76) | No diferencias significativas en el CAO de pacientes HD y controles; el menor CAO en pacientes HD y el mayor en pacientes en DP |
| Cengiz et al, 2009 | Hemodializados (68) | No diferencias significativas en el CAO de pacientes y controles |
| Thorman et al, 2009 | Pre-diálisis (59) Hemodializados (15) Diálisis peritoneal (19) | CAO significativamente más elevado que en los controles |
| Sekigushi et al, 2012 | Hemodializados (94); clasificados según el tiempo en diálisis | El CAO aumenta significativamente con los años de diálisis |

HD= hemodiálisis

5.2.2. Ausencias dentarias

En 1986 Locsey et al (Locsey et al, 1986) publicaron los resultados de un estudio prospectivo de 2 años de duración sobre el estado de salud oral de un colectivo de 44 pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis. Entre sus comentarios señalaron que “los

dientes tenían una movilidad patológica que era proporcional al grado de reabsorción ósea”, y que “la mayoría de los pacientes habían perdido muchos de sus dientes de forma prematura”. Aunque desde entonces se han publicado algunos artículos de carácter descriptivo sobre la salud oral de los pacientes con IRC, en ellos no se hace referencia explícita a la prevalencia de edentulismo, y habitualmente estos pacientes se excluyen a la hora de evaluar los resultados.

Sin embargo, indirectamente parece que el porcentaje de edéntulos es importante. Por ejemplo Klassen y Krasko (Klassen y Krasko, 2002) encontraron 53 edéntulos totales en un grupo de 147 enfermos con IRC que recibían diálisis peritoneal o hemodiálisis. Canales et al (Canales et al, 2005) evaluaron retrospectivamente 153 radiografías panorámicas de pacientes con IRC en lista de espera de trasplante, comparando los resultados con los obtenidos en 152 radiografías de un grupo control, y dedujeron que la posibilidad de perder los dientes del sector posterior era 2,75 veces mayor en los enfermos con IRC que en los controles -corroborando además que esta correlación era estadísticamente significativa-. En una serie publicada por Bots et al (Bots et al, 2006), la frecuencia de edentulismo total en un colectivo de pacientes incluidos en un programa de hemodiálisis fue del 23%.

Marinho et al (Marinho et al, 2007) evaluaron 28 pacientes con fallo renal sometidos a tratamiento de hemodiálisis. El número medio de dientes ausentes fue mayor en los pacientes hemodializados que en los controles, mientras el de dientes cariados y obturados fue superior en estos últimos.

En la presente serie, el porcentaje de edéntulos totales y la media de dientes ausentes fueron mayores entre los pacientes con IRC terminal que entre los controles.

Al igual que en la población general, la edad es un factor condicionante de la pérdida de dientes (Duran y Erdemir, 2004); sin embargo, en 2003 Al-Wahadni y Al-Omari (Al-Wahadni y Al-Omari, 2003) observaron que en un colectivo de 56 individuos sometidos a diálisis había 9 edéntulos totales, a pesar de que su edad media era de solo 42 años, lo que parece confirmar la prematuridad del edentulismo en estos pacientes. En algunos trabajos de carácter epidemiológico se ha considerado el edentulismo como un indicador de estatus socio-económico bajo; por ejemplo, en un estudio de casos y controles publicado en 1995 por Perneger et al (Perneger et al, 1995) se realizó una encuesta telefónica a 716 pacientes con nefropatía terminal para determinar si la raza, el nivel socio-económico (ingresos materiales, años de educación) y los indicadores de acceso a cuidados sanitarios (seguro social, número de dientes ausentes, utilización de servicios asistenciales y preventivos) podían condicionar la incidencia de enfermedad renal severa; los autores concluyeron que las razas minoritarias, los ingresos escasos y el edentulismo, constituían marcadores de riesgo de IRC terminal, aunque esta hipótesis fue contestada años más tarde al comprobarse que la prevalencia de IRC aumentaba en consonancia con el nivel de desarrollo de la población (Hobdell y Oliveira, 2003). El incremento de la remodelación ósea que ya habían apuntado hace casi 30 años Locsey et al (Locsey et al, 1986), probablemente como expresión de una hiperproducción de parathormona, podría desempeñar un papel primordial en la etiopatogenia del edentulismo asociado a IRC; algunos autores no observaron diferencias radiológicas en la pérdida de hueso alveolar entre los pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis y los controles sanos (Frankenthal et al, 2002), y en estudios de experimentación animal se ha demostrado que la densidad ósea evaluada mediante densitometría óptica no se altera en ratas nefrectomizadas -en las que sin embargo se constató que

aumentaba el movimiento dentario inducido ortodóncicamente- (Shirazi et al, 2001), por lo que estas técnicas probablemente no son las más adecuadas para efectuar este tipo de investigaciones. En cualquier caso es sorprendente que no existan en la literatura estudios más amplios y rigurosos en los que se aborden aspectos demográficos y fisiopatológicos sobre edentulismo e IRC.

5.2.3. Caries y obturaciones

En numerosos estudios efectuados en niños y adolescentes con IRC terminal se ha observado que la prevalencia de caries en este colectivo es inferior a la detectada en la población sana de esta franja etaria (Bublitz et al, 1981; Obry et al, 1984; Wolff et al, 1985; Peneva et al, 1989; Nunn et al, 2000; Al-Nowaiser y Al-Omari et al, 2003; Nakhjavani, 2009) (Tabla 21). Se ha sugerido que la edad en que debuta la enfermedad y el tiempo de evolución, representan condicionantes primordiales del estado de salud oral de estos enfermos; en este sentido, Peneva et al (Peneva et al, 1989) estudiaron 2 grupos de niños: uno con IRC desde el momento del nacimiento, con 5-15 años de evolución, y otro en el que la enfermedad debutó después de los 7 años, con 2-5 años de evolución; en ambos grupos la prevalencia de caries fue menor que en los controles sanos, pero especialmente en los que tenían IRC de comienzo temprano y mayor tiempo de evolución.

Por el contrario, muy pocos autores han evaluado la frecuencia de caries en adultos con IRC (Al-Wahadni y Al-Omari, 2003; Chuang et al, 2005; Bots et al, 2006; Thorman et al; 2009). Al-Wahadni y Al-Omari (Al-Wahadni y Al-Omari, 2003) estudiaron la prevalencia de caries en un grupo de 47 pacientes jordanos sometidos a hemodiálisis, y observaron que el número aumentaba significativamente cuando los enfermos llevaban más de 1 año con

esta modalidad de tratamiento sustitutivo. Chuang et al (Chuang et al, 2005) analizaron la prevalencia de caries en un grupo de 128 taiwaneses que recibían hemodiálisis y concluyeron que los pacientes con nefropatía diabética tenían más caries que los que padecían IRC de etiología no-diabética, especialmente si tenían valores de pH salival predialítico más bajos y pobre control glicémico. En una serie publicada por Bots et al (Bots et al, 2006), el número de caries de los pacientes con IRC dializados resultó similar al de los controles sanos.

Tabla 21. Prevalencia de caries en niños y adolescentes con insuficiencia renal crónica (IRC)

| Autor, año | Tipo de pacientes (número) | Resultados |
|-------------------------|---|---|
| Bublitz et al, 1981 | IRC (49) Síndrome nefrótico (73) | Prevalencia de caries casi el doble en los pacientes con síndrome nefrótico que en los que tenían IRC |
| Obry et al, 1984 | Hemodializados (18) | Prevalencia de caries baja |
| Wolff et al, 1985 | IRC (15) Hemodializados (9) Trasplantados (6) | Prevalencia de caries menor que en los niños sanos |
| Peneva et al, 1989 | IRC (30) | Prevalencia de caries menor que en los controles |
| Nunn et al, 2000 | Trasplantados (20) IRC (11) Otras nefropatías (7) | Prevalencia de caries baja |
| Al-Nowaiser et al, 2003 | IRC (70) | El 40% sin caries, frente al 8,5% de los controles |
| Nakhjavani, 2009 | Hemodializados (53) | El 33% sin caries |

Con relación a la prevalencia de obturaciones, en un colectivo de 72 pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis en la Facultad de Medicina de Estambul, Bayraktar et al (Bayraktar et al, 2004) encontraron un índice de restauraciones inferior al de un grupo control de voluntarios sanos, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Bots et al (Bots et al, 2006) no observaron diferencias en el número de obturaciones entre un grupo de 42 pacientes con IRC - que recibían hemodiálisis o diálisis peritoneal- y un grupo control de individuos sanos, aunque esta serie tiene algunas limitaciones ya que se excluyeron los pacientes menores de 25 años, los mayores de 52 y los que tenían dificultades severas para desplazarse.

En el presente estudio no encontramos diferencias significativas en la prevalencia de caries activa entre pacientes con IRC y controles sanos, aunque el número de obturaciones -que podrían interpretarse como caries previas- fue significativamente superior en los controles. En definitiva, las aportaciones de la literatura son escasas para emitir un juicio concluyente con respecto a la prevalencia de caries en pacientes con IRC, aunque todo parece apuntar a que la IR no aumenta el riesgo de caries o incluso podría - como en el presente trabajo- constituir un elemento protector frente a la caries. Sin embargo, la influencia de otros factores como el tiempo de evolución de la enfermedad, la modalidad terapéutica, la dieta o el acceso a los servicios odontológicos profesionales aún no se ha determinado.

5.2.4. Acúmulo de placa

En el presente trabajo el acúmulo de placa dental fue mayor en los pacientes con IRC terminal que en el grupo control. En las series publicadas en la literatura, el acúmulo de placa supragingival en niños y adolescentes con IRC resultó igual o mayor que en los controles

sanos (Obry et al, 1984; Jaffe et al, 1986; Ertugrul et al, 2003; Al-Nowaiser et al, 2003; Davidovich et al, 2005) (Tabla 22). Se ha sugerido que en los adultos sometidos a hemodiálisis, el índice de placa también es mayor que en la población general (Rahman et al, 1992; Gavaldá et al, 1999; Bayraktar et al, 2009). Sin embargo, en otras series se han obtenido índices de placa similares en pacientes incluidos en programas de diálisis que en controles sanos (Frankenthal et al, 2002; Marakoglu et al, 2003; Bots et al, 2006) (Tabla 23).

El acúmulo de placa es una expresión directa de los hábitos de higiene oral. En este sentido, se han descrito importantes deficiencias de higiene oral en niños y adolescentes con IRC (Obry et al, 1984; Wolff et al 1985). Naugle et al (Naugle et al, 1998) estudiaron una serie de 45 adultos hemodializados en el sureste de Virginia y detectaron un índice de higiene oral elevado (sólo el 15% mantenía estándares aceptables de higiene oral) y acúmulo de restos alimenticios en todos los integrantes de la muestra, independientemente del tiempo que llevaban recibiendo la hemodiálisis. Atassi y Almas (Atassi y Almas, 2001) en un estudio efectuado en Arabia Saudí en pacientes sometidos a hemodiálisis también observaron una higiene oral deficiente en el 70% de los participantes en el estudio. Un estudio más reciente realizado en la India en un grupo de 75 pacientes en diálisis, reveló que ninguno de los participantes mantenía una buena higiene oral, el 37% tenían un grado de higiene oral razonable y en el 63% restante la higiene oral era pobre (Bhatsange y Patil, 2012). En definitiva, parece que el acúmulo de placa se debe a que en muchos pacientes con IRC los cuidados orales domiciliarios son inadecuados y el nivel de higiene inaceptable, por lo que se ha subrayado la necesidad de promocionar la salud oral y los programas preventivos entre los pacientes que

participan en programas de hemodiálisis (Naugle et al, 1998; Atassi, 2002).

Al-Wahadni y Al-Omari (Al-Wahadni y Al-Omari, 2003) sugirieron que los individuos que reciben hemodiálisis pueden ignorar la higiene oral y otras actividades cotidianas debido a que consumen mucho tiempo en el centro de diálisis. Por otra parte, las repercusiones psicológicas de una enfermedad grave y crónica como la insuficiencia renal, podrían condicionar el cumplimiento de los hábitos de higiene oral; Galili et al (Galili et al, 1983) analizaron diversos parámetros psicológicos en un grupo de 25 pacientes con IRC (hemodializados y trasplantados), y encontraron que tenían menos “ansiedad dental”, menos preocupación por su salud oral, similar capacidad de enfrentarse a las dificultades y una autoestima más estable que los controles. En definitiva, el acúmulo de placa parece condicionado fundamentalmente por factores de carácter socio-cultural, por lo que, coincidiendo con Durán y Erdemir (Durán y Erdemir, 2004), la educación en higiene oral debe convertirse en un objetivo prioritario en este colectivo.

Tabla 22. Acúmulo de placa dental en niños y adolescentes con insuficiencia renal crónica (IRC)

| Autor, año | Tipo de pacientes (número) | Resultados |
|-------------------------|-----------------------------------|--|
| Obry et al, 1984 | Hemodializados (18) | Acúmulo abundante de placa |
| Jaffe et al, 1986 | IRC (52) | Índice de placa similar a los controles |
| Ertugrul at al, 2003 | Hemodializados (38) | Índice de placa similar a los controles |
| Al-Nowaiser et al, 2003 | IRC (70) | Índice de placa significativamente mayor que los controles |

Tabla 23. Acúmulo de placa dental en adultos con insuficiencia renal crónica

| Autor, año | Tipo de pacientes (número) | Resultados |
|-----------------------------|---|---|
| Yamalík et al, 1991 | Hemodializados (12) Trasplantados (20) | Índice de placa similar a los controles |
| Rahman et al, 1992 | Hemodializados (52) Trasplantados (54) | Índice de placa significativamente mayor que los controles |
| Gavaldá et al, 1999 | Hemodializados (105) | Índice de placa significativamente mayor que los controles |
| Atassi et al, 2001 | Hemodializados (90) | Índice de placa elevado |
| Klassen y Krasko, 2002 | Hemodializados (117) Diálisis peritoneal (30) | El 77% tenían $\geq 50\%$ de placa |
| Atassi, 2002 | Hemodializados (90); clasificados según tiempo en diálisis | El índice de placa aumenta significativamente con los años de diálisis |
| Frankenthal et al, 2002 | Hemodializados con hiperparatiroidismo (35) | Índice de placa similar a los controles |
| Al-Wahadni y Al-Omari, 2003 | Hemodializados (47); clasificados según tiempo en diálisis | El índice de placa no aumenta significativamente con los años de diálisis |
| Marakoglu et al, 2003 | Hemodializados (36) | Índice de placa similar a los controles |
| Souza et al, 2005 | Hemodializados (30) | Índice de placa elevado |
| Bots et al, 2006 | Hemodializados (28) Diálisis peritoneal (14) | Índice de placa similar a los controles sanos |
| Bayraktar, 2009 | Hemodializados (100) Diálisis peritoneal (76) | Índice de placa significativamente mayor que los controles |
| Bhatsange, 2012 | Dializados (75) | Índice de placa significativamente mayor que los controles |

5.2.5. Acúmulo de cálculo

En la presente serie el acúmulo de cálculo fue significativamente superior en los pacientes con IRC que en los controles sanos. Este resultado coincide con el de otros autores (Tabla 24) que también describieron acúmulos de cálculo importantes en pacientes hemodializados tanto adultos (Locsey et al, 1986; Naugle et al, 1998; Souza et al, 2005), como niños y adolescentes (Martins et al, 2008). Paradójicamente, Bots et al (Bots et al, 2006) encontraron diferencias significativas en el número absoluto de dientes con cálculo entre pacientes con IRC dializados y controles, pero no en el porcentaje de dientes con cálculo supra- o subgingival.

Tabla 24. Acúmulo de cálculo en adultos con insuficiencia renal crónica (IRC)

| Autor, año | Tipo de pacientes (número) | Resultados |
|---------------------|---|--|
| Jaffe et al, 1986 | IRC (52) | Índice de cálculo significativamente mayor que los controles |
| Locsey et al, 1986 | Hemodializados (44) | Índice de cálculo elevado |
| Naugle et al, 1998 | Hemodializados (45) | El 98% de los pacientes tenían cálculo |
| Gavaldá et al, 1999 | Hemodializados (105) | Índice de cálculo significativamente mayor que los controles |
| Souza et al, 2005 | Hemodializados (30) | Índice de cálculo elevado |
| Bots et al, 2006 | Hemodializados (28) Diálisis peritoneal (14) | Número de dientes con cálculo significativamente mayor que los controles |

En 1980, Epstein et al (Epstein et al, 1980) señalaron que el espesor de los depósitos de cálculo dental era mayor y que éstos se formaban más rápidamente en pacientes con IRC que en los individuos que no padecían enfermedades sistémicas, posiblemente

debido a los altos niveles de urea y fosfato salivales. Otros factores de riesgo importantes para el desarrollo de cálculos dentales son la ingestión de grandes cantidades de carbonato de calcio (utilizado como aglutinante del fosfato), el hiperparatiroidismo y la higiene oral deficiente (Gadalva, 1999; Atassi et al, 2002; Wong et al, 2002). Davidovich et al (Davidovich et al, 2009) observaron que, en los niños, el acúmulo de cálculo se correlacionaba con la severidad de la enfermedad renal, indicando que éste podría ser el reflejo de otras patologías de calcificación tisular detectadas en estos pacientes.

5.2.6. Inflamación gingival

Se ha sugerido que el estado urémico puede suprimir las reacciones inflamatorias tisulares, lo que presumiblemente justificaría una reducción de la inflamación gingival en los pacientes con IRC hemodializados en comparación con los controles sanos (Tollefsen et al, 1955; Kerr, 2001); en este sentido, se ha señalado que la concentración de urea en el fluido gingival crevicular es varias veces mayor que en sangre o en saliva, y se correlaciona negativamente con la severidad de la inflamación gingival (Golub et al, 2006).

Por el contrario, otros investigadores han indicado que la uremia no condiciona la inflamación gingival en pacientes sometidos a hemodiálisis (Kitsou et al, 2000). En este sentido, en los estudios publicados por Marakoglu et al (Marakoglu et al, 2003) y Craig et al (Craig et al, 2007), no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en el grado de inflamación gingival entre los grupos de estudio y control.

En la presente serie los pacientes con IRC hemodializados presentaron un mayor grado de gingivitis que los controles sanos. Borawski et al (Borawski et al, 2007) estudiaron un colectivo de 35

enfermos sometidos a hemodiálisis en Polonia y también detectaron un grado de inflamación gingival más elevado en estos pacientes en comparación con la población general. Para justificar este hallazgo, Bots et al (Bots et al, 2006) encontraron en un grupo de pacientes con IRC hemodializados, una estrecha correlación entre el número de dientes con sangrado gingival, y el número de dientes cubiertos con placa y cálculo.

5.2.7. Bolsas periodontales

Aunque algunos autores han señalado que la prevalencia de enfermedad periodontal en los pacientes sometidos a hemodiálisis es elevada, aunque suele tratarse de afirmaciones poco rigurosas, ya que sus trabajos carecen habitualmente de grupo control (Locsey et al, 1986; Naugle et al, 1998) o incluyen bajo el epígrafe de enfermedad periodontal otras entidades como la gingivitis severa (Naugle et al, 1998). Nuestros resultados coinciden con la mayoría de las publicaciones previas (Rahman et al, 1992; Frankenthal et al, 2002; Marakoglu et al, 2003; Durán y Erdemir, 2004; Bots et al, 2006) en que la enfermedad periodontal en pacientes con IRC hemodializados es similar a la de la población general en términos de prevalencia y profundidad de bolsas (Tabla 25).

5.2.8. Pérdida de inserción

Algunos autores como Gavaldá et al (Gavaldá et al, 1999), Frankenthal et al (Frankenthal et al, 2002) y Bots et al (Bots et al, 2006), sugirieron que la pérdida de inserción en los pacientes incluidos en programas de hemodiálisis era similar a la de los controles sanos.

En el presente estudio, por el contrario, observamos una mayor pérdida de inserción en los pacientes con IRC hemodializados en comparación con los controles. En este sentido, Klassen y Krasko (Klassen y Krasko, 2002) estudiaron una serie de 94 pacientes dializados y encontraron recesión gingival ≥ 5 superficies dentarias en el 49% de los casos.

Tabla 25. Enfermedad periodontal en adultos con insuficiencia renal crónica

| Autor, año | Tipo de pacientes (número) | Resultados |
|-----------------------------|---|--|
| Locsey et al, 1986 | Hemodializados (44) | Prevalencia de bolsas elevada |
| Rahman et al, 1992 | Hemodializados (52) Trasplantados (54) | Prevalencia de bolsas de los hemodializados similar a los controles |
| Naugle et al, 1998 | Hemodializados (45) | Todos tienen enfermedad periodontal en mayor o menor grado (incluye gingivitis severa) |
| Frankenthal et al, 2002 | Hemodializados con hiperparatiroidismo (35) | Profundidad de bolsas similar a los controles |
| Al-Wahadni y Al-Omari, 2003 | Hemodializados (47); clasificados según tiempo en diálisis | Bolsas periodontales en todos los grupos independientemente del tiempo de diálisis |
| Marakoglu et al, 2003 | Hemodializados (36) | Estado periodontal similar a los controles |
| Durán y Erdemir, 2004 | Hemodializados (342) | Pocos tienen enfermedad periodontal severa |
| Bots et al, 2006 | Hemodializados (28) Diálisis peritoneal (14) | Prevalencia de bolsas similar a los controles |

Naugle et al (Naugle et al, 1998), atribuyeron la pérdida de inserción a que los individuos incluidos en programas de diálisis no recibían atención periodontal adecuada y en consecuencia la periodontitis avanzaba sin control. También se ha sugerido que, como

consecuencia de la insuficiencia renal, estos pacientes tienen una disminución de la densidad mineral ósea que aumentaría el riesgo de pérdida de hueso alveolar. Sin embargo, en un estudio en el que participaron 35 pacientes con IRC e hiperparatiroidismo secundario en tratamiento de mantenimiento, no se encontró una asociación entre el nivel de hormona paratiroidea y la pérdida ósea alveolar (Craig et al. 2008). Recientemente, Bhatsange y Patil (Bhatsange y Patil, 2012) estudiaron un colectivo de pacientes con IRC sometidos a diálisis en la India y observaron una prevalencia de periodontitis del 75%, expresada por diversos grados de pérdida de inserción, aunque también insistieron en el papel primordial de una higiene oral deficiente.

5.2.9. Movilidad dentaria

En 1986, Locsey et al (Locsey et al, 1986) señalaron que en los pacientes con IRC sometidos a hemodiálisis “los dientes tenían una movilidad patológica que era proporcional al grado de reabsorción ósea”. Ese mismo año, en un artículo publicado por Boyce et al (Boyce et al, 1986), se realizó el análisis histológico de muestras procedentes de dos pacientes con IRC y oxalosis (acúmulo de cristales de oxalato cálcico), concluyendo que la movilidad dentaria se debía a la osteomalacia y a la presencia de depósitos patológicos de aluminio. Klassen y Krasko (Klassen y Krasko, 2002), sugirieron que la movilidad dentaria se debía, al menos en parte, a la osteodistrofia renal secundaria al hiperparatiroidismo, que provocaría cambios que afectan a la lámina dura del hueso.

Paradójicamente, en la presente serie no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con IRC hemodializados y los controles, en relación al grado de movilidad dentaria. Es muy llamativo el escaso número de publicaciones que hace referencia a la

movilidad dentaria en los pacientes con IRC y probablemente los resultados son poco rigurosos, ya que sólo un estudio de diseño longitudinal permitiría analizar la causa de la pérdida prematura de dientes en el contexto de la movilidad dentaria.

5.3. Flujo, urea, ionograma y pH salivales

Bots (Bots, 2005) señaló que el flujo salival de los pacientes con IRC se mantenía en el rango de la normalidad (Dawes, 1996). Sin embargo, la mayoría de los autores sostienen que el flujo salival disminuye en este colectivo (Hong-Seop et al, 1999; Gavaldá et al, 1999; Bayraktar et al, 2004, Miguel et al, 2006) (Tabla 26), alcanzando niveles incluso por debajo del límite de la hiposalivación (Närhi et al, 1993; Meurman y Rautonen, 1994).

Tabla 26. Flujo salival en adultos con insuficiencia renal crónica

| Autor, año | Tipo de pacientes (número) | Resultados |
|-----------------------|----------------------------|---|
| Hong-Seop et al, 1999 | Hemodializados (22) | Flujo de saliva total no estimulada y de saliva parotídea estimulada significativamente menor que los controles |
| Gavaldá et al, 1999 | Hemodializados (105) | Flujo de saliva total estimulada significativamente menor que los controles |
| Bayraktar et al, 2004 | Hemodializados (72) | Flujo de saliva total estimulada significativamente menor que los controles |
| Bots CP, 2005 | Hemodializados (94) | Flujo salival similar al de los controles |
| Miguel et al, 2006 | Hemodializados (30) | Flujo de saliva total estimulada significativamente menor que los controles. |

Se ha especulado que el mecanismo subyacente a la hiposalivación podría responder a un daño glandular directo y/o a la restricción de la ingesta de líquidos (Epstein et al, 1980; Gavaldá et al, 1999). Afortunadamente, esta disminución del flujo salival inducida por una suma de factores, entre los que probablemente también hay que incluir la medicación utilizada por los pacientes, rara vez causa un daño irreversible a las glándulas salivales. Al interrumpir la administración de estos fármacos, con el trasplante renal, el paciente recupera su flujo salival normal (Jaffe et al, 1986). En la presente serie, el flujo salival estimulado de los pacientes con IRC hemodializados también fue menor que el de los controles.

Coincidiendo con nuestros hallazgos, el incremento de la concentración salival de urea en los pacientes con IRC fue una constante en todos los trabajos en los que se evaluó este parámetro bioquímico, tanto en niños como en adultos (Peterson et al, 1985; Peneva et al, 1989; Rojas et al, 1991; Al-Nowaiser et al, 2003; Bhatsange et al, 2012, Manley et al 2012) (Tabla 27). En un estudio, se llegó a sugerir incluso que la determinación de la urea salival podría utilizarse como un índice para evaluar la función renal. (Akai et al, 1983)

La concentración salival de urea disminuye con el proceso de hemodiálisis (Klassen y Krasko, 2002), llegando a reducirse hasta un 60% con respecto a los niveles predialíticos (Bots, 2005). Esto ilustra el tránsito de la urea por difusión pasiva desde el suero a través de las glándulas salivales, lo que permite insinuar que la concentración salival de urea podría resultar útil para monitorizar la eficacia de la hemodiálisis. La contribución de la urea a la variabilidad del pH de la placa se estima que es 20 veces mayor que la del propio pH salival (Peterson et al, 1985); en este sentido la urea actúa por un doble

mecanismo: por un lado, es el principal sustrato nitrogenado de la placa dental y las sustancias nitrogenadas son metabolizadas por la propia placa a ión amonio, que tiene efecto alcalinizante (Kleinberg, 1970); por otro lado, la urea proporciona una respuesta alterada de la placa para metabolizar los carbohidratos a catabolitos ácidos, estimándose que la producción de iones de hidrógeno disminuye hasta 10 veces en los pacientes con IRC (Peterson et al, 1985). En consecuencia, la urea desempeña un papel primordial en la alcalinización de la placa dental que se observa en los pacientes con insuficiencia/fallo renal.

Tabla 27. Concentración salival de urea en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)

| Autor, año | Tipo de pacientes (número) | Resultados |
|-------------------------|--|--|
| Peterson et al, 1985 | IRC (10) Trasplantados (15) | Concentración salival de urea similar a los controles |
| Peneva et al, 1989 | Hemodializados (30) | Concentración salival de urea 4 veces mayor que los controles |
| Rojas et al, 1991 | Trasplantados (15); Hemodializados (15); Urémicos (15) | Concentración salival de urea significativamente mayor que los controles |
| Al-Nowaiser et al, 2003 | IRC (25) | Concentración salival de urea significativamente mayor que los controles |
| Bhatsange et al, 2012 | Dializados (75) | Concentración salival de urea significativamente mayor que los controles |

El ionograma varía con el flujo salival, de forma que un incremento del flujo podría explicar por ejemplo un aumento de la concentración de sodio y de bicarbonato (Dawes, 1996). En consecuencia, nuestros hallazgos son difícilmente comparables a los de otras series en las que no se especifica el flujo salival (Obry et al,

1984; Meucci et al, 1998), o en las que éste es reducido (Postorino et al, 2003; Bayraktar et al, 2004).

Coincidiendo con nuestros resultados, en otros estudios publicados previamente, en los pacientes con IRC se detectaron concentraciones salivales de ión sodio y de ión potasio significativamente mayores que las del grupo control (Shasha et al, 1983; Bots CP, 2005) (Tabla 28). La concentración salival de estas iones no depende exclusivamente de su concentración sérica, como se desprende de la propia fisiología glandular (Schneyer et al, 1972); la secreción de agua y electrolitos está regulada por el sistema parasimpático con una excepción, el potasio, que al igual que las proteínas responde a la estimulación simpática; tras un complejo mecanismo de secreción y reabsorción parece que la concentración salival de sodio está regulada fundamentalmente por los ductos y la de potasio por los acinos. Se ha sugerido que el incremento de las concentraciones salivales de sodio y potasio en los pacientes con IRC constituye una expresión de la actividad alterada de determinadas enzimas -como la ATPasa- a nivel de las glándulas salivales como consecuencia de un desbalance hormonal (PTH, cortisona, aldosterona) y/o de neurotransmisores (Peterson et al, 1985).

En 1983, Shasha et al (Shasha et al, 1983) evaluaron la concentración salival de sodio y potasio, antes y después de una sesión de hemodiálisis, concluyendo que la de sodio disminuía hasta alcanzar valores similares a los controles, mientras que la de potasio permanecía elevada en la fase postdialítica. Más de 20 años después, Casper Bots (Bots, 2005) corroboró estos resultados, a pesar de las mejoras técnicas de la hemodiálisis, confirmando así la existencia de diferentes mecanismos de secreción-reabsorción para ambos iones. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el presente trabajo.

En la mayoría de las series publicadas (Shasha et al, 1983; Obry et al, 1984; Peneva et al, 1989; Bots, 2005; Tomás et al 2008), el aumento de la concentración salival de calcio en los pacientes con IRC es una constante. Sin embargo, nuestro resultado no coincide con los hallazgos obtenidos en los estudios previos, ya que en la presente serie la concentración salival de calcio fue significativamente mayor en los pacientes que en los controles. La explicación podrá estar relacionada con la administración de suplementos de calcio a los pacientes incluidos en el programa de hemodiálisis (Tabla 28).

Tabla 28. Ionograma salival en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)

| Autor, año | Tipo de pacientes (número) | Resultados |
|----------------------|---|--|
| Shasha et al, 1983 | Hemodializados (10) | Concentración salival de sodio y potasio significativamente mayor que los controles Concentración salival de calcio significativamente menor que los controles |
| Obry et al, 1984 | Hemodializados (18) | Concentración salival de calcio significativamente menor que los controles |
| Peterson et al, 1985 | IRC (10) Trasplantados (15) | Concentración salival de flúor y calcio similar a los controles |
| Peneva et al, 1989 | Hemodializados (30) | Concentración salival de calcio significativamente menor que los controles |
| Bots, 2005 | Hemodializados (94) | Concentración salival de sodio y potasio significativamente mayor que los controles Concentración salival de calcio significativamente menor que los controles |
| Tomás et al, 2008 | IRC moderada-severa (22) Hemodializados (28) | Concentración salival de sodio, potasio y cloro significativamente mayor que los controles Concentración salival de calcio significativamente menor que los controles |

En nuestro estudio, los valores del pH salival fueron menores en los pacientes con IRC que en los controles. Sin embargo, se han observado valores elevados de pH en pacientes con IRC (Bayraktar et al, 2004); ésto podría ser consecuencia de altas concentraciones salivales de amonio –derivadas de la hidrólisis de la urea–, principalmente en pacientes subdializados, ya que el amonio al ser un captador de hidrogeniones eleva el pH salival (Peterson et al, 1985; Al-Nowaiser et al, 2003).

5.4. Evaluación del fetor urémico

Se estima que el 10-20% de los casos de halitosis son de etiología extraoral y entre sus causas sistémicas se incluye la insuficiencia renal (Zalewska et al, 2012). En una serie importante en la que se incluyeron 287 pacientes brasileños con IRC (13 con IRC severa, 158 en hemodiálisis, 23 en diálisis peritoneal y 92 trasplantados), se demostró que el 55% tenían halitosis, aunque entre los trasplantados su prevalencia era sensiblemente menor (40%) (Souza et al, 2008). Posteriormente, en un estudio en el que se revisaron las historias clínicas de 200 pacientes con IRC severa (FGR= 15-30 mL/min) residentes en el norte de la India, la prevalencia de halitosis fue del 34% (Patil et al, 2012). En definitiva, parece evidente que la frecuencia de halitosis está condicionada por la severidad de la IRC.

Aunque la evaluación subjetiva organoléptica mediante el sentido del olfato presenta algunos inconvenientes y puede resultar desagradable para el profesional de la salud, es un método muy sencillo, que ha sido ampliamente utilizado (Rosenberg y McCulloch, 1992; Van Steenberghe, 1997) y que todavía se considera el test de referencia en la práctica clínica (Zalewska et al, 2012). Si bien se han

descrito varios sistemas de puntuación para cuantificar la intensidad del olor, la escala más utilizada es la que va de 0 a 5 (0= ausencia de olor, 1= olor poco perceptible, 2= olor ligero pero claramente perceptible, 3= olor moderado, 4= olor fuerte, 5= olor extremadamente fuerte de gran intensidad) (Rosenberg et al, 1991), que es la que hemos aplicado en este trabajo aunque, como ya hemos señalado, para facilitar el análisis estadístico de los resultados, las categorías 3, 4 y 5 se agruparon bajo un único epígrafe de “olor intenso”.

La fiabilidad y reproducibilidad del método organoléptico han sido objeto de controversia (Greenman et al, 2005), y se ha sugerido que su validez aumenta cuando la evaluación la realiza un panel de jueces (Rosenberg et al, 1991). En el presente estudio se confirmó la concordancia inter-observador, al comparar los resultados obtenidos por dos experimentadores no entrenados, y se evidenció la escasa capacidad discriminatoria de la autopercepción de los pacientes.

El índice de nitrógeno ureico (BUN) –que expresa el exceso de nitrógeno en sangre– se ha asociado con la halitosis en los pacientes con IRC (Keles et al, 2011); se ha llegado a sugerir que las manifestaciones orales de la IRC como la hiposalivación, las lesiones de la mucosa y la halitosis, son más severas cuando el valor del BUN sobrepasa los 55 mg/dL (Little et al, 2002). En el presente estudio, coincidiendo con otros autores (Chuang et al, 2005), las diferentes categorías del fetor urémico se relacionaron con la concentración sérica y salival de urea en el período predialítico, pero sólo el “olor intenso” correspondiente a una concentración elevada de amonio en el aire exhalado fue discriminativo con respecto a las demás categorías. Una posible explicación para este resultado es que los compuestos nitrogenados no son los únicos responsables de la halitosis en los pacientes con IRC. En este sentido, recientemente, Gulsahi et al (Gulsahi et al, 2014) analizaron los niveles de compuestos volátiles

orgánicos en un grupo de pacientes con IRC, y llegaron a la conclusión de que el principal responsable de la halitosis en este colectivo es el dimetil sulfuro, si bien el metil mercaptano también puede contribuir. La disminución del flujo salival y el aumento del pH favorecen el acúmulo y la putrefacción de restos epiteliales y de comida (Keles et al, 2011), la aparición de saburra lingual y se correlacionan con los niveles de metil mercaptano (Gulsahi et al, 2014).

Al disminuir los niveles de BUN tras una sesión de diálisis, la severidad de la halitosis también se reduce paralelamente (Keles et al, 2011). En el presente estudio no se efectuó una evaluación organoléptica postdialítica, ya que para demostrar una correlación con la concentración de urea se ha sugerido que es necesario diseñar un estudio longitudinal de larga duración (Keles et al, 2011).

5.5. Evaluación de la concentración de amonio en el aire exhalado

La presencia de amonio en el aire espirado está bien establecida como un marcador diagnóstico de disfunción renal (Ishida et al, 2008). Se ha confirmado que la concentración de amonio en el aire exhalado se correlaciona estrechamente con la de nitrógeno ureico y con la de creatinina en sangre (Narasimhan et al, 2001), lo cual permite sugerir que su análisis tiene potencial para ser un sustituto efectivo del BUN en la monitorización de la diálisis e incluso una herramienta de toma de decisiones de cuándo se podrá suspender el tratamiento (Narasimhan et al, 2001).

En el presente estudio, se propone una técnica de colección de muestras de aire y su posterior análisis utilizando tubos colorimétricos. Una variante simplificada de este método (en la que se prescinde de

la bolsa Tedlar®) fue registrada por un grupo de investigadores rusos en 2010 –cuando ya se había iniciado el presente trabajo–, para el diagnóstico no invasivo de la infección por *H. pylori* (HELIC ABT®, Association of Medicine and Analytics-AMA Co. Ltd, Rusia); esta bacteria produce una gran cantidad de ureasa, que degrada la urea a amonio; el fundamento de la técnica consiste en el registro cinético de la concentración de amoníaco en el aire espirado, antes y después de proporcionar al paciente una solución de urea no marcada (urea-12C). Las ventajas principales de este método son la inmediatez de la lectura de los resultados, su bioseguridad, no es invasivo, gran precisión en términos de sensibilidad y especificidad, y su facilidad de manejo.

En una serie limitada a 7 pacientes con IRC hemodializados, Narasimhan et al (Narasimhan et al, 2001) aplicando espectrometría de masas demostraron que los niveles de amonio presentes en el aire espirado oscilaban entre 1500-2000 ppb al principio de la hemodiálisis y 150-200 ppb al final; recientemente, en otra serie también muy reducida de 6 pacientes con IRC, Wang et al. (Wang et al, 2012) aplicando espectroscopía fotoacústica obtuvieron cifras muy similares, que disminuyeron gradualmente desde 1600-2200 ppb hasta 200-600 ppb durante la hemodiálisis. El rango de detección de amonio de los tubos colorimétricos utilizados (Kitagawa Precision Gas Detector Tubes Nº 105SD Ammonia) es de 100-20000 ppm; en consecuencia, la aplicación de la técnica descrita en este trabajo permitió discriminar entre controles sanos y pacientes con IRC terminal, y en estos últimos entre las fases pre- y postdialítica.

En el presente estudio, la concentración de amonio en el aire exhalado se correlacionó con los niveles séricos de urea en el período predialítico; la uremia explicaba el 55% del nivel de amonio en el aire, una correlación ya previamente confirmada por otros autores

(Narasimhan et al, 2001), aunque este porcentaje de explicación fue sensiblemente inferior a estudios previos en los que se empleó espectrofotometría de masas (71%) (Endre et al, 2011) o de movilidad de iones (84%) (Neri et al, 2012). Presumiblemente estas técnicas más sofisticadas son más sensibles para detectar amonio en el aire exhalado que la metodología aplicada en el presente estudio, pero además estas diferencias también nos obligan a plantear que probablemente se está obviando la detección de otras sustancias nitrogenadas que participan en la halitosis. En este sentido, los resultados de algunos tubos colorimétricos pueden distorsionarse por la presencia de aminas y de compuestos sulfurados.

En 1977, Simenhoff et al (Simenhoff et al, 1977) sugirieron que el amonio, la trimetilamina y la dimetilamina eran probablemente responsables del olor “a pescado” en los pacientes urémicos. Sin embargo, desde entonces los compuestos volátiles orgánicos han sido poco estudiados en la IRC, presumiblemente debido a dificultades técnicas. Se ha publicado que una serie de toxinas lipofílicas que se adhieren a proteínas son responsables de diversas alteraciones bioquímicas y funcionales en estados urémicos (Jourde-Chiche et al, 2009). La cinética de la urea no refleja de forma fidedigna la remoción de estas sustancias; la membrana capilar alveolar es más permeable a las toxinas lipofílicas que las membranas de las células endoteliales y que las de las células alveolares, ya que éstas se componen fundamentalmente de fosfolípidos. En consecuencia, los compuestos lipofílicos deberían ser preferentemente exhalados (Pagonas et al, 2012). Mediante espectrofotometría de movilidad de iones y cromatografía de gases se demostró que el aire exhalado de los pacientes con IRC tiene un perfil de compuestos volátiles característico, en el que la concentración de hidroxiacetona, la 3-hidroxi-2-butanona y el amonio aumentan con la severidad de la

disfunción renal y se eliminan con la diálisis; otros compuestos como 4-heptanal, 4-heptanona y 2-heptanona son prácticamente exclusivos de los pacientes sometidos a hemodiálisis (Pagonas et al, 2012). Recientemente, mediante espectrofotometría de masas, se han detectado hasta 6 compuestos orgánicos volátiles (isopreno, dimetil sulfato, metil propil sulfato, alil metil sulfato, tiofeno y benceno) cuyas concentraciones en sangre y en el aire espirado disminuyen significativamente durante la hemodiálisis (Mochalski et al, 2014).

Davies et al (Davies et al, 1997), analizaron mediante espectrometría de masas con tubo de flujo de iones, el aire exhalado de 26 pacientes inscritos en un programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria. Estos autores confirmaron que durante una sesión de diálisis, al igual que ocurrió en el presente estudio, la concentración de amoníaco en el aire exhalado disminuía hasta niveles propios de los individuos sanos y la concentración plasmática de urea también se reducía de forma concomitante (Davies et al, 1997). Recientemente, Neri et al (Neri et al, 2012) confirmaron estos resultados aplicando técnicas de espectrometría y espectroscopia de última generación, obteniendo al finalizar la hemodiálisis una correlación significativa entre la concentración de amonio en el aire exhalado y el BUN –porcentaje de explicación >70%–, así como con la “dosis de diálisis” (Kt/V) –porcentaje de explicación >80%–.

Coincidiendo con nuestros resultados, otros autores tampoco encontraron al finalizar la diálisis una relación significativa entre el amonio en el aire espirado y la concentración de urea en saliva. En consecuencia, sugirieron que este hallazgo podría atribuirse directamente a una alteración de las vías metabólicas en pacientes urémicos (Davies et al, 1997), por lo que podríamos especular que las toxinas lipofílicas se detectan en sangre y en el aire exhalado, pero no en la saliva.





6. Conclusiones ---



- La colección de muestras de aire en bolsas de polifluoruro de vinilo y su posterior análisis utilizando tubos colorimétricos, constituye una técnica sencilla y no invasiva, que permite determinar la concentración de amonio en el aire exhalado en pacientes con insuficiencia renal terminal así como sus variaciones en los períodos pre- y postdialítico, de forma inmediata y sin necesidad de infraestructuras sanitarias.
- La evaluación subjetiva organoléptica mediante el sentido del olfato se correlaciona con la concentración predialítica sérica y salival de urea, y es reproducible en términos de concordancia inter-observador, pero sus categorías no son discriminatorias en relación a los niveles de amonio en el aire exhalado.
- La concentración de amonio en el aire exhalado determinada mediante tubos colorimétricos se correlaciona con la concentración de urea en sangre antes y después de la hemodiálisis, por lo que esta técnica podría aplicarse para el seguimiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en los períodos interdialíticos y para monitorizar la respuesta al tratamiento de diálisis.





7. Referencias_____



- Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis. *J Pharmacol Exp Ther* 1914; 5: 275-316.
- Aguilar AD. A Breath Ammonia Sensor Based on Conducting Polymer Nanojunctions, *IEEE Sensors Journal* 2008; 8: 269-73.
- Akai T, Naka K, Yoshikawa C, Okuda K, Okamoto T, Yamagami S, Inoue T, Yamao Y, Yamada S. Salivary urea nitrogen as an index to renal function: A test-strip method. *Clin Chem* 1983; 29: 1825-7.
- Al-Nowaiser, Roberts GJ, Trompeter RS, Wilson M, Lucas VS. Oral health in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 39-45.
- Al-Wahadni A, Al-Omari A. Dental diseases in a Jordanian population on renal dialysis. *Quintessence Int* 2003; 34: 343-7.
- Amano A, Yoshida Y, Oho T, Koga T. Monitoring ammonia to assess halitosis. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 2002; 94: 692-6.
- Arief AI. More on the dialysis disequilibrium syndrome. *Western J Med* 1989; 151: 74-6.
- Arora P, Kausz A, Obrador G. Hospital utilization among chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 740-6.
- Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. *Nefrología* 2010; 1(Supl Ext 1): 37-47.
- Atassi F. Oral home care and the reasons for seeking dental care by individuals on renal dialysis. *J Contemp Dent Pract* 2002; 15: 31-41.
- Attasi F, Almas K. Oral hygiene profile of subjects on renal dialysis. *Indian J Dent Res* 2001; 12: 71-6.
- Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 830-7.
- Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, Yildiz A, Ark E. Evaluation of salivary parameters and dental status in adult hemodialysis patients. *Clinical Nephrology* 2004; 62: 380-83.
- Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, Bayramgurler I, Cintan S, Bural C Bozfakioglu S, Issever H, Yildiz A. Evaluation of periodontal parameters in patients undergoing peritoneal dialysis or hemodialysis. *Oral Dis* 2008; 14: 185-9.

- Bayraktar G, Kurtulus I, Kazancioglu R, Bayramgurler I, Cintan S, Bural C, Bozfakioglu S, Issever H, Yildiz A. Oral health and inflammation in patients with end-stage renal failure. *Perit Dial Int* 2009; 29:472-9.
- Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol* 2000; 23: 110-20.
- Benderli Y, Erdilek D, Koray F, Telci A, Turan N. The relation between salivary IgA and caries in renal transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 588-93.
- Bhatsange A, Patil S. Assessment of periodontal health status in patients undergoing renal dialysis: A descriptive, cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16: 37-42.
- Bibi G, Green Y, Nagler RM. Compositional and oxidative analysis in the saliva and serum of predialysis chronic kidney disease patients and end-stage renal failure patients on peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 164-70.
- Boyce BF, Prime SS, Halls D, Johnston E, Critchlow H, MacDonald DG, Junor BJ. Does osteomalacia contribute to development of oral complications of oxalosis?. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 272-7.
- Bonet Plá A, Navarro Pérez J, García Ramón R, De Miguel A. Insuficiencia renal crónica II: Anamnesis y exploración física (capítulo 5). En: *Guía Clínica de la Insuficiencia Renal en Atención Primaria*. Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, y Sociedad Española de Nefrología. www.semergen.es.
- Borawski J, Borawska M, Stokowska W. The periodontal status of predialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 457-64.
- Bots CP, Brand HS, Poorterman JH, van Amerongen BM, Valentijn-Benz M, Veerman EC, ter Wee PM, Nieuw Amerongen AV. Oral and salivary changes in patients with end stage renal disease (ESRD): a two year follow-up study. *Br Dent J* 2007; 202: E3.
- Bots CP, Poorterman JH, Brand HS, Kalsbeek H, van Amerongen BM, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. The oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Dis* 2006; 12: 176-80.
- Brooks SM, Haight RR, Gordon RR. Age does not affect airway pH and ammonia as determined by exhaled breath measurements. *Lung* 2006; 184: 195-200.

- Bublitz A, Machat E, Scharer K, Komposch G, Mehls O. Changes in dental development in paediatric patients with chronic kidney disease. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 517-23.
- Canales C, Karaki D, Makhija S. Radiographic findings associated with renal failure patients –a retrospective study. *Hispanic Dental Association. 13th Annual Meeting Review, San Antonio, Texas, 2005.*
- Cao W, Duan Y. Current Status of Methods and Techniques for Breath Analysis. *Crit Rev Anal Chem* 2007; 37: 3-13.
- Cengiz MI, Sümer P, Cengiz S, Yavuz U. The effect of duration of the dialysis in hemodialysis patients on dental and periodontal findings. *Oral Dis* 2009; 15: 336-41.
- Chatenoud L, Herbelin A, Beaurain G, Descamps-Lascha B. Immune deficiency of the uremic patient. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1990; 19: 259-74.
- Chi AC, Neville BW, Krayer JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician* 2010; 82: 1381-8.
- Chuang SF, Sung JM, Kuo SC, Huang JJ, Lee SY. Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 689-95.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Craig RG. Interactions between chronic renal disease and periodontal disease. *Oral Dis* 2008; 14: 1-7.
- Davidovich E, Davidovits M, Eidelman E, Schwarz Z, Bimstein E. Pathophysiology, therapy, and oral implications of renal failure in children and adolescents: an update. *Pediatr Dent* 2005; 27: 98-106.
- Davidovich E, Davidovits M, Peretz B, Shapira J, Aframian DJ. The correlation between dental calculus and disturbed mineral metabolism in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2439-45.
- Davies S, Spanel P, Smith D. Quantitative analysis of ammonia on the breath of patients in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997; 52: 223-8.
- Dawes C. Factors influencing salivary flow rate and composition (pp 27-41). In: Edgar WM, O'Mullane DM, eds. *British Dental Journal*, London, 1996.

- De Oreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival hospitalization and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 204-12.
- De Rossi SS, Glick M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 211-9.
- Di Gioia MC. Medida de la función renal en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. *Rev Nefrol Dial y Transpl* 2003; 23: 103-6.
- Dias CRS, Sá T, Pereira A, Alves. Avaliação da condição bucal em pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53: 510-4.
- Diskin AM, Spanel P, Smith D. Time variation of ammonia, acetone, isoprene and ethanol in breath: a quantitative SIFT-MS study over 30 days. *Physiological Measurement* 2003; 24: 107-19.
- Donaldson AC, Riggio MP, Rolph HJ, Bagg J, Hodge PJ. Clinical examination of subjects with halitosis. *Oral Dis* 2007; 13: 63-70.
- Douglas CR, Cisternas JR. *Fisiologia Clínica do Sistema Digestório*. TECMEDD, 2004 :308-9.
- Douglas CR. *Fisiologia da secreção salivar. Tratado de Fisiologia Aplicado à Nutrição*. TECMEDD, 2002.
- DuBois S, Eng S, Bhattacharya R, Rulyak S, Hubbard T, Putnam D, Kearney DJ. Breath ammonia testing for diagnosis of hepaticencephalopathy. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1780-4.
- Duran I, Erdemir EO. Periodontal treatment needs of patients with renal disease receiving haemodialysis. *Int Dent J* 2004; 54: 274-8.
- Eigner TL, Justak TJ, Bennett WM. Achieving oral health in patients with renal failure and renal transplants. *J Am Dent Assoc* 1986; 113: 112-4.
- Elola Gómez G, Ortiz de Saracho y Sueiro L, Moreno Barrio F. Insuficiencia renal crónica III: Evaluación del paciente. Pruebas de función renal. Exploraciones complementarias. Laboratorio. Ecografía. Otras técnicas de imagen. Biopsia renal (capítulo 6). En: *Guía Clínica de la Insuficiencia Renal en Atención Primaria*. Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, y Sociedad Española de Nefrología. www.semergen.es.
- Endre Z, Pickering J, Storer M, Hu W-P, Moorhead K, et al. Breath ammonia and trimethylamine allow real-time monitoring of haemodialysis efficacy. *Physiol Meas* 2011 32: 115-30.

- Epstein SR, Mandel I, Scopp IW. Salivary composition and calculus formation in patients undergoing hemodialysis. *J Periodontol* 1980; 51: 336-8.
- Ertugrul F, Elbek-Cubukcu C, Sabah E, Mir S. The oral health status of children undergoing hemodialysis treatment. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 108-13.
- Ferrer Tomás R, Hernández Jara J. Insuficiencia renal crónica I: Definición, estadios evolutivos, mecanismos de progresión, etiología, criterios diagnósticos (capítulo 4). En: *Guía Clínica de la Insuficiencia Renal en Atención Primaria*. Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, y Sociedad Española de Nefrología. www.semergen.es
- Frankenthal S, Nakhoul F, Machtei EE, Green J, Ardekian L, Laufer D, Peled M. The effect of secondary hyperparathyroidism and hemodialysis therapy on alveolar bone and periodontium. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 479-83.
- Galili D, Kaufman E, Leviner E, Lowental U. The attitude of chronic hemodialysis patients toward dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 602-4.
- Gavaldá C, Bagán J, Scully C, Silvestre F, Milián M, Jiménez Y. Renal hemodialysis patients: Oral, salivary, dental, and periodontal findings in 105 adult cases. *Oral Dis* 1999; 5: 299-302.
- Girndt M, Sester M, Sester U. Molecular aspects of T and B cell function in uremia. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: s206-11.
- Golub LM, Borden SM, Kleinberg I. Urea content of gingival crevicular fluid and its relation to periodonal disease in humans. *J Periodontal Res* 2006; 6: 243-51.
- Gonçalves EM, Lima D, Albuquerque S, Carvalho J, Cariri T. Evaluation of dental insertion loss in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2011; 33: 291-4.
- Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *JADA* 1964; 68: 7-13.
- Greenman J, El-Maaytah M, Duffield J, Spencer P, Rosenberg M, Corry D, Saad S, Lenton P, Majerus G, Nachnani S. Assessing the relationship between concentrations of malodor compounds and odor scores from judges. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 749-57.
- Gulsahi A, Evirgen S, Oztaş B, Genç Y, Cetinel Y. Volatile sulphur compound levels and related factors in patients with chronic renal failure. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 814-9.

- Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic Encephalopathy: An update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 99-112.
- Hibbard T, Killard A. Breath Ammonia Analysis: Clinical Application and Measurement. *Crit Rev Anal Chem* 2011; 41: 21-35.
- Hobdell MH, Oliveira ER, Bautista R, Myburgh NG, Laloo R, Narendran S, Johnson NW. Oral diseases and socio-economic status (SES). *Br Dent J* 2003; 194: 91-6.
- Hong-Seop K, Sung-Woo L, Sung-Chang CH, Young-Ku K. Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 316-9.
- Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 2079-86.
- Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001; 85: 162-9.
- Iida T, Nihei H, Akizawa (eds), *Dictionary of Hemopurification Therapy*, Medical Science International, Tokyo, 1999: 266.
- Iizuka Y, Hamaguchi A. Usefulness of oral ammonia gas level measurement as an auxiliary means to check for *Helicobacter pylori*. *Kenritsu Aizu Sogo – Byoin Zasshi* 1996; 12: 3-10.
- Jaffe EC, Roberts GJ, Chantler C, Carter JE. Dental findings in chronic renal failure. *Br Dent J* 1986; 160: 18-20.
- Jagadha V, Deck JH. Wernicke's encephalopathy in patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *Ann Neurol* 1987; 21: 78-84.
- Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, Dignat-George F, Vanholder R, Brunet P. Protein-bound toxins—update. *Semin Dial* 2009; 22: 334-9.
- Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Chang HR. Decreased salivary function in patients with end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1110-4.
- Kazor CE, Mitchell PM, Lee AM, Stokes LN, Loesche WJ. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 558-63.
- Kearney DJ, Hubbard T, Putnam D. Breath ammonia measurement in *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2523-30.

- Keles M, Tozoglu U, Uyanik A, Eltas A, Bayindir YZ, Cetinkaya R, Bilge OM. Does peritoneal dialysis affect halitosis in patients with end-stage renal disease?. *Perit Dial Int* 2011; 31: 168-72.
- Kerr AR. Update on renal disease for the dental practitioner. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 9-16.
- Khan S, Kazmi H, Abichandani R. Health care utilization among patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2002; 62: 229-36.
- Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim YK. Oral manifestations and salivary flow rate, pH, and buffer capacity in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88:316-9.
- Kho HS, Lee SW, Chung SC, Kim YK. The dental health status of dialysis patients. *Oral Surg Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 316-9.
- Kitsou VK, Konstantinidis A, Siamopoulos KC. Chronic renal failure and periodontal disease. *Ren Fail* 2000; 22: 307-18.
- Klassen JT, Krasko BM. The dental health status of dialysis patients. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 34-8.
- Klein H, Palmer CE, Knutson JW. Studies on dental caries: dental status and dental needs of elementary school children. *Public Health Reporter* 1938; 53: 751-65.
- Kolff WJ, Berk HTHJ, Ter Welle M, Van der Ley AJW, Van Dijk EC, Van Noordwijk J. The artificial kidney: a dialyser with a great area. *Acta Med Scand* 1944; 117: 121-34.
- Kopstein J, Wrong OM. The origin and fate of salivary urea and ammonia in man. *Clin Sci Mol Med* 1977; 52: 9-17.
- Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of Biochemistry* (2nd Ed.) Worth Publishers, New York (514-520), 1993.
- Lewicki R, Kosterev A, Thomazy D, Risby T, Solga S, Schwartz TB, Frank K. Real time ammonia detection in exhaled human breath using a distributed feedback quantum cascade laser based sensor. *Proc. of SPIE* 7945: 50K-2 (2011).
- Little JW, Falace D. Nefropatías terminales. En: *Odontología en pacientes con patología previa*. Ed. Medici. Barcelona, 1986.
- Little JW Falace D, Miller CS, Rhodus NL, eds. *Dental Management of The Medically Compromised Patient*. St. Louis: Mosby; 2002: 147-60.
- Llena-Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E449-55.

- Lockwood AH. Neurologic complications of renal disease. *Neurol Clin* 1989; 7: 617-27.
- Locsey L, Alberth M, Mauks G. Dental management of chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 1986; 18: 211-3.
- Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533
- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 2000; 71: 1528-34.
- López Revuelta K. Informe de diálisis y trasplante año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología* 2004; 1: 21-33.
- Lorenzo V, Perestelo I, Barroso M, Torres A, Nazco J. Economic Evaluation of Haemodialysis. Analysis of Cost Components based on Patient Specific Data. *Nefrologia* 2010; 30: 403-12.
- Mandel ID. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc* 1989; 119: 298-304.
- Marakoglu I, Gursoy UK, Demirer S, Sezer H. Periodontal status of chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 648-52.
- Martins C, Siqueira WL, de Oliveira E, Primo LS, Nicolau J. Salivary analysis of patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Spec Care Dentist* 2006; 26: 205-8.
- Martins C, Siqueira WL, Guimaraes Primo LS. Oral and salivary flow characteristics of a group of Brazilian children and adolescents with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 619-24.
- McClellan WM, Anson CA, Tuttle E. Functional status and quality of life: Predictors or early mortality among patients estering treatment for end stage renal disease. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 83-9.
- Meucci E, Littarru C, Deli G, Luciani G, Tazza L, Littarru GP. Antioxidant status and dialysis: plasma and saliva antioxidant activity in patients with fluctuating urate levels. *Free Radical Res* 1998; 29: 367-76.
- Meurman JH, Rautonen P. Salivary flow rate, buffering capacity, and yeast counts in 187 consecutive adult patients from Kuopio, Finland. *Scand J Dent Res* 1994; 102: 229-34.
- Miguel LC, Locks A, Neumann V. Decrease of the salivary flow rate in hemodialysis patients. *J Bras Nephrol* 2006; 18: 20-4.

- Mochalski P, King J, Haas M, Unterkofler K, Amann A, Mayer G. Blood and breath profiles of volatile organic compounds in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2014; 15: 43.
- Moynihan P, Petersen P. Diet, nutrition and the prevention of dental diseases. *Public Health Nutrition* 2004; 7: 201-26.
- Nakhjavani B, Bayramy A. The dental and oral status of children with chronic renal failure. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007; 25: 7-9.
- Narasimhan LR, Goodman W, Patel CKN. Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001; 98: 4617-21.
- Närhi TO, Ainamo A, Meurman JH. Salivary yeasts, saliva and oral mucosa in the elderly. *J Dent Res* 1993; 72: 1009-14.
- National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (S1): 266.
- Naugle K, Darby ML, Bauman DB, Lineberger LT, Powers R. The oral health status of individuals on renal dialysis. *Ann Periodontol* 1998; 3: 197-205.
- Neri G, Lacquaniti A, Rizzo G, Donato N, Latino M, Buemi M. Real-time monitoring of breath ammonia during hemodialysis: use of ion mobility spectrometry (IMS) and cavity ring-down spectroscopy (CRDS) techniques. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2945-52.
- Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001; 72: 1221-7.
- Norwood DM, Wainman T, Lioy PJ, Waldman JM. Breath ammonia depletion and its relevance to acidic aerosol exposure studies. *Arch Environ Health* 1992; 47: 309-13.
- Nunn JH, Sharp J, Lambert HJ, Plant ND, Coulthard MG. Oral health in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 997-1001.
- Obry F, Belcourt A, Frank RM, Geisert J, Sommermater J, Fischbach M. Low caries activity and salivary PH in youngsters dialyzed for chronic renal failure. *J Biol Buccale* 1984; 12: 181-6.
- Oho T, Yoshida Y, Shimazaki Y, Yamashita Y, Koga T. Characteristics of patients complaining of halitosis and the usefulness of gas chromatography for diagnosing halitosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 531-4.

- Otero A, de Francisco ALM, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010; 30: 78-86.
- Pagonas N, Vautz W, Seifert L, Slodzinski R, Jankowski J, Zidek W, Westhoff TH. Volatile Organic Compounds in Uremia. *PLoS ONE* 2012; 7: e46258.
- Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation? *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: 181-4.
- Patil S, Khaandelwal S, Doni B, Rahuman F, Kaswan S. Oral manifestations in chronic renal failure patients attending two hospitals in North Karnataka, India. *Oral Health Dent Manag* 2012; 11: 100-6.
- Peneva M, Anadoliiska A, Apostolova D. Dental caries with chronic renal insufficiency. *Stomatologiia (Sofiiia)* 1989; 71: 6-10.
- Pérez García R. Baseline Characteristics of an Incident Hemodialysis Population in Spain Results from ANSWER a Multicenter Prospective Observational Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 578-88.
- Pérez Martínez J, Llamas Fuentes F, Legido A. Insuficiencia renal crónica: revisión y tratamiento conservador. *Arch Med* 2005; 1: 3. www.archivosdemedicina.com
- Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Race and end-stage renal disease. Socioeconomic status and access to health care as mediating factors. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1201-8.
- Peterson S, Woodhead J, Crall J. Caries resistance in children with chronic renal failure: plaque pH, salivary pH, and salivary composition. *Pediatr Res* 1985; 19: 796-9.
- Phillips M. Breath tests in medicine. *Scientific American* 1992; 267: 74-9.
- Popovic J, Kozack L. National Hospital Discharge Survey: Annual summary 1998. *Vital & health statistics-series 13. National Health Survey* 2000; 148: 1-194.
- Postorino M, Catalano C, Martorano C, Cutrupi S, Marino C, Cozzupoli P, Scudo P, Zoccali C. Salivary and lacrimal secretion is reduced in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 722-8.
- Proctor R, Kumar N, Stein A, Moles D, Porter S. Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res* 2005; 84: 199-208.

- Rahman MM, Caglayan F, Rahman B. Periodontal health parameters in patients with chronic renal failure and renal transplants receiving immunosuppressive therapy. *J Nihon Univ Sch Dent* 1992; 34: 265-72.
- Ramfjord SP. Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *J Periodontol* 1959; 30; 52.
- Ramfjord SP. The periodontal disease index (PDI). *J Periodontol* 1967; 38: 602-10.
- Registro Español de Enfermos Renales. Informe de Diálisis y Trasplante, 2011. Página Web de la Sociedad Española de Nefrología. www.senefro.org.
- Ribes E. Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica. *An Cir Card Vasc* 2004; 10: 8-76.
- Rojas Pena S, Mora Muñoz A, Gordillo Paniagua G, Jackson Herrerias G. DMF index in patients with end-stage kidney disease. *Pract Odontol* 1991; 12: 9-11, 13.
- Rosenberg M, Kulkarni GV, Bosy A, McCulloch CAG. Reproducibility and sensitivity of oral malodor measurements with a portable sulphide monitor. *J Dent Res* 1991; 70: 1436-40.
- Rosenberg M, McCulloch CA. Measurement of oral malodor: current methods and future prospects. *J Periodontol* 1992; 63: 776-82.
- Rosenberg M, Septon I, Eli I, Brenner S, Gelernter I, Gabbay J. Halitosis measurement by an industrial sulphide monitor. *J Periodontol* 1991; 62: 487-9.
- Roskerr AR. Update on renal disease for the dental practitioner. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 9-16.
- Rudnick SN, Milton DK. Risk of indoor airborne infection transmission estimated from carbon dioxide concentration. *Indoor Air* 2003; 13: 237-45.
- Schmetterer L, Stren K, Kastner J, Eichler HG, Woltz M. Exhaled NO during graded changes in inhaled oxygen in man. *Thorax* 1997; 52: 736-8.
- Schmidt NF, Missan SR, Tarbet WJ, Cooper AD. The correlation between organoleptic mouth-odor ratings and levels of volatile sulfur compounds. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 45: 560-7.
- Schneyer LH, Young JA, Schneyer CA. Salivary secretion of electrolytes. *Physiol Rev* 1972; 52: 720-77.

- Sekigushi R, Pannuti C, Silva Jr. H, Medina-Pestana J, Romito G. Decrease in oral health may be associated with length of time since beginning dialysis. *Spec Care Dentist* 2012; 32: 6-10.
- Shasha SM, Ben Aryeh H, Angel A, Gutman D. Salivary content in hemodialysed patients. *J Oral Med* 1983; 38: 67-70.
- Shirazi M, Khosrowshashi M, Dehpour AR. The effect of chronic renal insufficiency on orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod* 2001; 71: 494-8.
- Shulman JD, Nunn Me, Taylor SE, Rivera-Hidalgo F. The prevalence of periodontal-related changes in adolescents with asthma: results of the Third Annual National Health and Nutrition Examination Survey. *Pediatr Dent* 2003; 25: 279-84.
- Simenhoff ML, Burke JF, Saukkonen JJ, Ordinario AT, Doty R. Biochemical profile or uremic breath. *N Engl J Med* 1977; 297: 132-5.
- Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79: 49-57.
- Smith D, Spanel P. The challenge of breath analysis for clinical diagnosis and therapeutic monitoring. *Analyst* 2007; 132: 390-96.
- Sobrado Marinho JS, Tomás Carmona I, Loureiro A, Limeres Posse J, García Caballero L, Diz Dios P. Oral health status in patients with moderate-severe and terminal renal failure. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 305-10.
- Souza CR, Liberio SA, Guerra RN, Monteiro S, Silveira EJ, Pereira AL. Assessment of periodontal condition of kidney patients in hemodialysis. *Rev Assoc Bras* 2005; 51: 285-9.
- Souza CM, Braosi AP, Luczyszyn SM, Casagrande RW, Pecoits-Filho R, Riella MC, Ignácio SA, Trevilatto PC. Oral health in Brazilian patients with chronic renal disease. *Rev Med Chil* 2008; 136: 741-6.
- Thorman R, Neovius M, Hylander B. Clinical findings in oral health during progression of chronic kidney disease to end-stage renal disease in a Swedish population. *Scand J Urol Nephrol* 2009a; 43: 154-9.
- Thorman R, Neovius M, Hylander B. Prevalence and early detection of oral fungal infection: a cross-sectional controlled study in a group of Swedish end-stage renal disease patients. *Scand J Urol Nephrol* 2009b; 43: 325-30.

- Timmer B, Wouter O, van den Berg A. Ammonia sensors and their applications—a review. *Sensors and Actuators B* 2005; 107: 666-77.
- Timmer BH. Miniaturized Measurement System for Ammonia in Air, *Analytica Chimica Acta* 2004; 507: 137-43.
- Tollefsen T, Johansen JR. Periodontal status in patients before and after renal allotransplantation. *J Periodont Res* 1985; 20: 227-36.
- Tollefsen T, Johansen JR. The periodontal status of prospective and renal transplant patients. Comparison with systemically healthy subjects. *J Periodont Res* 1985; 20: 220-6.
- Tomás I, Marinho JS, Limeres J, Santos MJ, Diz P. Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Arch Oral Biol* 2008; 53: 528-32.
- Tortora GJ. Lung Volumes and Capacities: En: *Principles of Anatomy and Physiology* (11th ed.). John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2006: 868-9.
- Treviño Becerra A. Cincuentenario de la aplicación del riñón artificial. *Gaceta Médica de México* 1993; 129: 291-7.
- Turner C, Spanel P, Smith D. A longitudinal study of ammonia, acetone and propanol in the exhaled breath of 30 subjects using selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS. *Physiol Meas* 2006a; 27: 321-37.
- Turner C, Spanel P, Smith D. A longitudinal study of methanol in the exhaled breath of 30 healthy volunteers using selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS. *Physiol Measurement* 2006b; 27: 637-48.
- U.S. Renal Data System. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Diseases.
- Van Steenberghe D. Breath malodor. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 137-43.
- Villa G, Rodríguez Carmona A, Fernández Ortiz L, Cuervo J, Rebollo P, Otero A, Arrieta J. Cost analysis of the Spanish renal replacement therapy programme. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3709-14.
- Wakabayashi H, Kuwabara Y, Murata H, Kobashi K, Wantabe A. Measurement of the expiratory ammonia concentration and its clinical significance. *Metabolic Brain Disease* 1997; 12: 161-9.

- Wang C, Sahay P. Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits. *Sensors* 2009; 9: 8230-62.
- Wang JW, Xie H, Liang LR, Zhang W, Peng W, Yu QX. Tunable fiber laser based photoacoustic spectrometer for breath ammonia analysis during hemodialysis. *Laser Physics* 2012; 22: 327-30.
- Wolff A, Stark H, Sarnat H, Binderman I, Eisenstein B, Drukker A. The dental status of children with chronic renal failure. *Int J Pediatr Nephrol* 1985; 6: 127-32.
- Wong L, Sissons CH, Pearce EI, Cutress TW. Calcium phosphate deposition in human dental plaque microcosm biofilms induced by a ureolytic pH-rise procedure. *Arch Oral Biol* 2002; 47: 779-90.
- Zalewska A, Zatoński M, Jabłonka-Strom A, Paradowska A, Kawala B, Litwin A. Halitosis –a common medical and social problem. A review on pathology, diagnosis and treatment. *Acta Gastroenterol Belg* 2012; 75: 300-9.

