



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Curso Universitario de Especialización en Nefrología

“Estudio de correlación entre pH salival y urinario respecto a filtrado glomerular por MDRD en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, como herramienta de detección no invasiva en primer nivel de atención.”

Trabajo de Investigación Clínica.

T E S I S

Para obtener el diploma de:

Especialista en Nefrología.

P R E S E N T A:

José Antonio Pérez Fausto.

Director de la tesis:

Dra. María del Socorro Vital Flores.



México, Distrito Federal, Julio de 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“Estudio de correlación entre pH salival y urinario respecto a filtrado glomerular por MDRD en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, como herramienta de detección no invasiva en primer nivel de atención.”

Autor:

José Antonio Pérez Fausto.

Vo Bo.

Dra. María del Socorro Vital Flores.

Profesor titular del curso de especialización de Nefrología.

Vo Bo.

Dr. Carlos Viveros Contreras.

Jefe de la Unidad de Enseñanza.

“Estudio de correlación entre pH salival y urinario respecto a filtrado glomerular por MDRD en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, como herramienta de detección no invasiva en primer nivel de atención.”

Autor:

José Antonio Pérez Fausto.

Vo Bo.

Dra. María del Socorro Vital Flores.

Directora de Tesis

Médico Jefe de servicio de Nefrología y Hemodiálisis

Hospital Juárez de México.

Índice

1.Resumen.....	5
2.Introducción.....	6
3. Antecedentes.....	8
4.Planteamiento del problema.....	20
5. Justificación.....	21
6.Objetivos.....	22
6.1 Objetivo General.....	22
6.2 Objetivos Específicos.....	22
7. Material y Métodos.....	23
8. Selección de la muestra.....	24
9. Resultados.....	28
10.Discusión.....	34
11.Conclusiones.....	36
10. Bibliografía.....	37

Resumen

INTRODUCCIÓN: la enfermedad renal crónica es un problema de salud pública; su detección temprana impacta de manera positiva en la sobrevida, tratamiento y costos en los sistemas de salud. Las fórmulas basadas en la determinación de creatinina, representan las formas más prácticas, para la estatificación del grado de falla renal. La acidosis metabólica se presenta desde el estadio 3 de la ERC y se incrementa de manera lineal conforme esta va avanzando hasta el estadio 5. Se requiere de métodos no invasivos de tamizaje para diagnóstico rápido.

OBJETIVO: comparar modificación en el pH salival y urinario con el filtrado glomerular estimado por MDRD en pacientes sanos versus pacientes con ERC. Objetivos específicos fueron: establecer puntos de corte de pH urinario y salival en pacientes con enfermedad renal crónica, así como valorar la utilidad de la relación pH salival/pH urinario en el tamizaje de pacientes con enfermedad renal crónica. Establecer grupos de pacientes que se beneficien de dicha prueba.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio prospectivo, comparativo, transversal, se tomaron un total de 146 pacientes (77 pacientes sanos como controles y 69 pacientes con ERC) que se presentaron de manera consecutiva a la consulta de primer nivel de atención, todos con determinación reciente de creatinina sérica por método de Jafet y se les toma en consulta muestra para determinación de pH urinario y salival, posteriormente se determinara la correlación mediante prueba de *r*. El objetivo secundario será determinar los valores de referencia del pH urinario y salival en pacientes con enfermedad renal crónica, con los cual se verificara viabilidad de dicha maniobra como método diagnóstico no invasivo temprano de enfermedad renal crónica.

RESULTADOS: 146 pacientes, 75 femeninos y 71 masculinos. La media de edad 52.99 ± 17.54 . Se realizó prueba de correlación de *Pearson* para MDRD y pH salival, de -0.327 ($p=0.000$), sin correlación con el pH urinario con coeficiente de *Pearson* de 0.005 ($p=0.951$). El subgrupo ERC el MDRD obtuvo un coeficiente para pH salival de -0.167 ($p=0.170$) y para pH urinario -0.095 ($p=0.438$). No hubo correlación entre el filtrado glomerular obtenido por MDRD y la relación pH salival versus pH urinario con un coeficiente de *Person* obtenido de -0.056 con una $p=0.728$

CONCLUSIONES: no hubo diferencia significativa entre los niveles de pH urinario o salival entre pacientes con ERC y controles. La cifra de pH urinario y salival en el grupo de ERC y en grupo control no mostraron diferencias estadísticamente significativas, lo cual no nos permite discriminar entre ambas poblaciones.

Introducción.

Dentro de las múltiples funciones de los riñones, están la depuración de sustancias producto del metabolismo proteico, el establecimiento del balance hidroelectrolítico y el equilibrio ácido base. A la pérdida de dichas funciones se le conoce como Enfermedad Renal Crónica. ⁽¹⁾

La enfermedad renal crónica recientemente ha sido reconocida como un problema de salud pública y se estima que para el año 2030 más de dos millones de personas en los Estados Unidos de América necesitarán de una forma de tratamiento sustitutivo de función renal o de trasplante. Se considera que 19 millones de adultos en EUA se encuentran en estadios tempranos de la enfermedad, está definida como un filtrado glomerular menor a 60 mililitros por minuto por cada 1.73 metros cuadrados de superficie corporal o a la presencia de daño renal, no obstante la causa, por 3 meses o más; se conceptúa a la enfermedad renal crónica como un daño crónico renal progresivo e irreversible con caída del filtrado glomerular. ⁽⁷⁾ El término *daño renal* se corrobora por medición en la excreción de albúmina, urianálisis, ultrasonido renal y biopsia renal. ⁽⁹⁾

La incidencia de enfermedad renal crónica es tan alta como 200 casos millón por año en algunos países y es cercana a 400 casos por millón en Estados Unidos, Taiwán y algunas regiones en México. En ancianos en más rápida su evolución y mayor su prevalencia; tiene un periodo de supervivencia de 3 a 5 años en tratamiento sustitutivo; prevalencia cercana a 1800 casos por millón de habitantes; en Japón y Taiwán es cercana a 2400 casos por millón; la diabetes tipo 2 es la principal causa de falla renal en la mayoría de los países y está presente en cerca de 40% o más de pacientes de reciente diagnóstico, de acuerdo a la etnia raza, algunas poblaciones son más prevalentes como indicador de genética, factores de riesgo ambientales y susceptibilidad individual. ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾. El aumento observado recientemente en la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas como

diabetes mellitus e hipertensión lleva un aumento en la prevalencia de enfermedad renal crónica. ⁽¹⁴⁾

Antecedentes

Estimación del filtrado glomerular.

La medición del filtrado glomerular por medio de marcadores exógenos como Iotalamato, EDTA, ácido dietilentiainotetraacético, iohexol es compleja, cara y difícil de realizarse en la práctica clínica diaria. ⁽⁷⁾ Para la estimación de la enfermedad renal crónica muchas organizaciones recomiendan el uso de ecuaciones para estimar el filtrado glomerular y facilitar la detección, evaluación, estadificación y manejo de la enfermedad renal. La creatinina es el marcador más comúnmente usado en la práctica clínica. ^{(7) (13)}

La creatinina es un aminoácido derivativo, con masa molecular de 113D y es libremente filtrado por el glomérulo. Se secreta por el túbulo proximal también, por lo que se infiere que la depuración de creatinina discretamente excede el filtrado glomerular real; para tratar de reducir la variación de la creatinina por secreción tubular, se puede usar diversos fármacos (Trimetoprim, cimetidina, etc) que inhiben su secreción. Un factor que determina la generación de creatinina es la masa muscular y la ingesta diaria. ⁽⁷⁾

La cistatina C es una proteína básica no glucosilada de 13kD filtrada libremente por el glomérulo y bajo investigación para reemplazar a la creatinina sérica en la estimación para reemplazar a la creatinina sérica en la estimación del filtrado glomerular. Tras filtrarse, es reabsorbida y catabolizada por las células epiteliales tubulares y sólo pequeñas cantidades son excretadas en la orina; la generación de cistatina C parece ser más constante de persona a persona. Existe además una fórmula que involucra a creatinina y a cistatina C creada recientemente y cuya combinación basadas en una sola ecuación fue superior que las ecuaciones basadas en solo componente solo y puede ser útil como prueba confirmatoria en la enfermedad renal crónica. ^{(8) (7)}

La medición de cistatina C en nuestro medio es difícil e incrementa los costos al tomar los dos marcadores, sin contar con que no se ha validado dicha herramienta para la población latina.

La estimación de la tasa de filtrado glomerular en base a variables que modifican la tasa estimada, así como el uso de creatinina sérica es aceptada hoy en día como la mejor forma de medición de la función renal, aunque en general, los valores normales se vean influidos por aspectos relacionados a la edad, género, tamaño corporal, raza, y son aproximadamente 130 mililitros por minuto en pacientes masculinos y de 120 ml por minuto por cada 1.73 metros cuadrados de superficie corporal en mujeres jóvenes y se espera declinación de la misma con la edad. ⁽⁷⁾

La ERC se clasifica en estudios arbitrariamente definidos, con progresión lineal de acuerdo al filtrado glomerular del paciente por medio de fórmulas y por medio de estudios paraclínicos, de tal que en el estadio 5 el paciente cursa con disfunción de varios sistemas y una perturbación metabólica generalizada (estado llamado uremia); que incluye dentro de su abanico de manifestaciones clínicas, signos y síntomas inespecíficos como: cefalea, fatiga, anorexia, vómitos, disnea, debilidad y hipertensión arterial. ⁽¹⁾

La estadificación es un paso importante para determinar pronóstico, evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica; la estadificación en general se lleva a cabo con la medición de la tasa de filtrado glomerular; en el caso de la etapa 1 y 2, se requieren marcadores de daño renal complementarios. De acuerdo a la clasificación actual, el cuidado en evitar nefrotóxicos, se vuelve más estricto a partir del estadio 3 con ajuste de dosis de fármacos a la función renal. ⁽¹²⁾

Tabla 1: Estadios de la ERC y prevalencia en EUA, así como recomendaciones específicas.

Estadio ERC	Descripción	FG mL/min/1.73m ² SC	Detección, evaluación y manejo	Porcentaje	Prevalencia (Millones) 95% IC
1	Daño renal con filtrado normal o aumentado	>90	Diagnóstico y tratamiento Tratamiento de condiciones coexistentes Enlentecer progresión Reducción del riesgo cardiovascular	2.8	5.6 (4.0-7.2)
2	Daño renal con disminución leve en el filtrado glomerular	60-89	Estimación de la progresión.	2.8	5.7 (4.2-7.2)
3	Daño moderado en el filtrado glomerular	30-59	Evaluación y tratamiento de complicaciones.	3.7	7.4 (6.0-8.9)
4	Severa disminución en el filtrado glomerular	15-29	Referir a Nefrólogo y considerar terapia de reemplazo renal.	0.1	0.30 (0.02-0.5)
5	Falla renal	<15	Reemplazo (si hay uremia presente).	0.2	0.30

Acidosis metabólica en ERC

La regulación homeostática de un pH estable en los mamíferos es primordial, una ganancia o pérdida de ácidos con todas las alteraciones multisistémicas que lleva consigo. En sujetos sanos, el consumo diario y producción de ácidos y bases se encuentra en balance de acuerdo a su excreción, manteniendo un pH estable, lo anterior con una excreción igual a la producción por el riñón. En promedio se genera 1 miliequivalente de ácidos no volátiles por kilogramo de peso por día y su prevalencia depende de la caída del filtrado glomerular. ^{(10) (11) (15) (17)}

Una de las principales funciones del riñón es el mantenimiento del equilibrio ácido base por la excreción de todo el acúmulo de ácidos de producción extrarrenal; lo cual se lleva a cabo por recuperación del bicarbonato filtrado y, por otro lado, por la generación de bases por vía excreción de amonio. ^{(10) (15)}

En el caso de la acidosis crónica, después de 24 a 48 horas, predomina la liberación de calcio en respuesta a la acidosis metabólica continua, con liberación de prostaglandinas sobretodo la E2, que llevan a la reabsorción de hueso. Aproximadamente 60% del incremento de los protones es amortiguado por tejidos blandos, así como hueso; se ha demostrado que durante la acidosis se pierden

sodio, potasio o carbonato y se pierden del hueso por consumo por amortiguamiento, también se suprime la formación de hueso nuevo. ⁽¹⁷⁾.

Un número de factores humorales que intervienen en la acidificación urinaria con activación persistente de los mismos llevan a daño renal. Además de sus efectos en el filtrado glomerular y el balance de sodio, la angiotensina II aumenta el antiportador sodio – hidrogeniones y el cotransportador sodio – bicarbonato y aumenta la acidificación urinaria. Los mineralocorticoides juegan un rol en la acidificación urinaria por estimulación de la secreción de protones en la nefrona distal, y también de la síntesis de amonio por el túbulo proximal. La acidosis se asocia con reducción de leptina, insulinoresistencia secundaria, aumento de corticoesteroides y producción aumentada de hormona paratiroidea. Evidencias experimentales han indicado que otros medios lesivos incluyen: desarrollo y empeoramiento de la proteinuria, fibrosis tubulointersticial, favorece declinación del filtrado glomerular. Otra vía reguladora que puede tener relevancia involucra la regulación del intercambio de sodio – hidrogeniones en la nefrona distal por la endotelina a través de los receptores ETB. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

En el contexto de la enfermedad renal crónica la acidosis metabólica se produce en general por la incapacidad renal de excretar la producción diaria de ácidos, de manera típica, aparece por debajo de 30 mililitros por minuto por cada 1.73 metros cuadrados de superficie corporal. El motivo de la disminución de la excreción de ácidos es la disminución de la amoniogenesis por disminución de las nefronas funcionantes, e incluso, se incrementa en ocasiones la producción de amonio por cada nefrona, y en ausencia de acidosis tubular renal, la habilidad de las nefronas para excretar hidrogeniones o reabsorber bicarbonato se mantiene constante hasta estadios avanzados de enfermedad renal crónica. En general, la acidosis de la enfermedad renal es leve; con valores de bicarbonato por encima de 15 miliequivalentes por litro, típicamente el anión gap permanece normal hasta estadios tardíos de la enfermedad renal. No obstante el balance positivo diario de

protones en pacientes con enfermedad renal crónica, el pH y el bicarbonato permanecen estables por la compensación por el hueso. ⁽¹⁰⁾

La acidosis metabólica es uno de los muchos cambios complejos asociados al desarrollo de enfermedad renal crónica. La disminución de la función renal de manera progresiva, ocasionará retención de ácidos con sus consecuencias deletéreas como el catabolismo de proteínas y el gasto de energía proveniente de las proteínas, así como empeoramiento de la enfermedad urémica del hueso y aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica prediálisis. ⁽¹⁰⁾

Las consecuencias clínicas de la acidosis metabólica crónica incluyen: osteopenia, potencial agravamiento del hiperparatiroidismo secundario, reducción de la reserva respiratoria y fatiga de los diferentes sistemas amortiguadores corporales, lo cual hace que los pacientes sean más sensibles a los efectos de enfermedades intercurrentes agudas. Así como la reducción de la sodio – potasio ATPasa en los eritrocitos y en células miocárdicas, lo cual puede llevar a reducción de la contractibilidad miocárdica y falla cardíaca congestiva. Otras complicaciones clínicas ligadas a la acidosis metabólica incluyen anomalías de la homeostasis de la glucosa, acumulación de beta 2 microglobulina, inflamación crónica y alteraciones en la hormona de crecimiento y en la función tiroidea. ⁽¹⁰⁾

La prevalencia de acidosis metabólica aumenta con la progresión de la enfermedad renal crónica; en una cohorte de 570,000 pacientes veteranos estadounidenses prediálisis en estadios 1 a 5 pero sin diálisis se encontró un aumento lineal en la prevalencia de bicarbonato sérico menor a 22 miliequivalentes por litro conforme avanzaba el estadio de la enfermedad renal crónica. De manera interesante, la prevalencia entre pacientes con acidosis metabólica fue más elevada en estadios 3A y 3B no obstante sus menores proporciones. ⁽¹⁰⁾

Cambios salivales en ERC.

La saliva es un líquido hipotónico secretado por las glándulas salivales cuyo principal es el agua y como funciones de la misma se encuentran: el de actuar como solvente, para transportar proteínas, glucoproteínas, mucina, intervenir en la sensación del gusto, hidratar a los tejidos bucales, transporte de los minerales, oligoelementos y hormonas, modula procesos de desmineralización y remineralización, controlar el pH ambiental, facilitar masticación y deglución. ⁽¹⁾

Dentro de las manifestaciones de la falla renal en la boca se incluyen úlceras orales por debilitamiento de la mucosa oral por la uremia, pueden aparecer petequias, equimosis, sangrado gingival, puede haber también disminución del flujo salival por deshidratación y alteración en la secreción de las glándulas salivales. Con predisposición agregada a formación de sarro, caries y pH alto en la saliva por aumento en la concentración de amonio con hidrólisis de urea. La determinación de urea en saliva demuestra cambios en su secreción así como aumento en la excreción de electrolitos por saliva. ⁽¹⁾

El sistema nervioso autónomo ejerce el principal control de la secreción mediante la acetilcolina y noradrenalina. La importancia de la saliva como neutralizante, depende de su capacidad para controlar los descensos del pH por la actividad bacteriana sobre los sustratos metabólicos, se ha probado que pacientes con actividad cariosa nula o reducida, tienen un pH cercano a 7. Con actividad cariosa intensa se encuentra pH en reposo de 5.5.

Cuanto mayor es la acidez, mayor es el desgaste de los dientes. El principal neutralizador del pH en la saliva es el bicarbonato, así como la urea que da lugar a la liberación de amoniaco y a un aumento de pH de la placa y las proteínas ricas en arginina.

Composición de la saliva

Se componen 99% de agua, así como proteínas y glucoproteínas. Dentro de los contribuyentes inorgánicos tenemos al calcio, fosfato, sodio, potasio, cloro, bicarbonato, yodo y magnesio.

La saliva tiene un flujo promedio de 1 a 3 mililitros por minuto, con secreción mediada por diversos estímulos; pero influye la superficie corporal en la cantidad.
(1)(16)

Cambios en la composición de la saliva en pacientes con enfermedad renal crónica. Condicionada por el estadio, la relación entre los parámetros bioquímicos de la saliva y el estado de salud no ha sido clarificado por el momento. (2)(16)

Incluso en pacientes en hemodiálisis hay cambios orales en la composición de la saliva; tanto en la función de lubricación, integridad de los dientes, actividad antibacteriana, algunos artículos han estudiado las alteraciones salivales en pacientes pero con resultados contradictorios. Alteraciones en la saliva por ingesta alimentaria, aumento en el riesgo de sangrado en pacientes con hemodiálisis, reducción de la actividad inmune en mucosas, con periodontitis más severa. Alteraciones en el hueso periodontal por la enfermedad mineral ósea, aumento de placa (2)(16)

En un estudio observacional de casos y controles con 50 pacientes se observó que el flujo salival fue similar en pacientes con ERC versus controles; las concentraciones por otro lado, de creatinina, urea, sodio, potasio, cloro y alfa amilasa fueron significativamente mayor en los pacientes con nefropatía que en los controles. En pacientes en hemodiálisis la urea disminuye 60% tras sesión. (2)

Otros cambios salivales:

Se considera también que los pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal, se encuentran con estrés oxidativo importante definido como el aumento de la formación de radicales libres y/o disminución del balance de capacidad de

antioxidantes en la enfermedad renal crónica; el ácido úrico medido en orina es otro parámetro que demuestra diferencias significativas y en un estudio con 23 pacientes en diálisis peritoneal se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre dichos niveles en pacientes con diálisis peritoneal y en pacientes con Enfermedad Renal Crónica sin tratamiento sustitutivo de la función renal. Por lo que se sugiere en el mismo el monitoreo frecuente de la saliva como abordaje basal de vigilancia del estrés oxidativo. Se encontró también que los cambios en los grupos prediálisis no tenían cambios respecto a personas de la misma edad y género. ^{(3) (5)}

En el caso del fosfato, se ha estudiado la excreción de este en la saliva y se considera que puede ser un buen marcador en orina para iniciar tratamiento para la hiperfosfatemia, comportándose como mejor marcador que los niveles séricos tanto en pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal como en prediálisis. ⁽⁶⁾⁽¹⁶⁾

En un estudio en pacientes en hemodiálisis se estudio la composición de la saliva (n=60) donde se mostró de manera significativa una peor función salival en pacientes con enfermedad renal crónica con manifestaciones orales versus controles sanos. ⁽⁴⁾⁽⁵⁾

En el caso de los jóvenes, la presencia de placa e hiperplasia gingival es más común; sobre todo con pacientes con trasplante renal en manejo con inhibidores de calcineurina especialmente por ciclosporina mucho más que tacrolimus, sobre todo en pacientes que concomitantemente consumen calcioantagonistas. ⁽¹⁶⁾

Mecanismos de acidificación urinaria.

En general el análisis de orina se refiere al análisis químico del mismo y el uso en el mismo de tiras reactivas inicia en 1870 por Robert Boyle y en pleno siglo XX las tiras reactivas con múltiples pruebas han tenido su auge para análisis de orina, en

general hay tres formas de obtener la muestra de orina: micción espontánea, sondaje y punción vesical percutánea.

Las técnicas analíticas incluyen tres áreas: contenido químico, composición proteica y elementos formes; el contenido químico incluye: densidad, pH, bilirrubina, urobilinogeno, nitritos, esterasa leucocitaria, glucosa y aceto acetato. El pH de la orina se mide habitualmente con una tira reactiva, y en general se usan indicadores dobles con rojo metilo y azul bromotimol para tener una amplia gama de colores con distintos valores de pH cada uno. El intervalo normal de pH en orina es de 4.5 a 7.8 y cuando la orina es muy alcalina indica casi siempre infección por agentes urealíticos.

Cuando se almacena de manera prolongada pueda producir crecimiento excesivo de bacterias urealíticas y pH alto en orina. La dieta vegetariana, tratamiento con diuréticos, vómito, tratamientos con alcalinos pueden producir un pH elevado en orina. El pH ácido suele ser reflejo de estados de acidosis metabólica sistémica. (18).

Ante la acidosis el mecanismo de amortiguación inicial es la respiración, pero el mecanismo último frente al exceso de ácidos reside en los riñones. Ante para lo cual mantener los niveles plasmáticos de bicarbonato resulta esencial. Para ello el riñón debe: conservar el bicarbonato en el filtrado y regenerar el bicarbonato descompuesto.

El primer proceso se lleva a cabo predominantemente en el túbulo proximal con una contribución adicional por el asa de Henle y una menor por el túbulo distal. En la mayor parte de los casos el bicarbonato es absorbido casi en su totalidad. La reabsorción proximal esta mediada por el intercambio sodio hidrogenión.

Otro mecanismo está representado por la anhidrasa carbónica tipo 2 con formación de bicarbonato a partir de ácido carbónico que es transportado a la

membrana basolateral. El túbulo contorneado proximal es responsable de la mayor parte de la producción de NH_4 , que debe ser eliminado con la orina, para la vuelta de bicarbonato al líquido extracelular. En la nefrona distal la reabsorción de bicarbonato es de solo 5 a 10%.

Tal como se ha comentado los riñones eliminan el ácido producido diariamente por el metabolismo y la dieta. Pueden incrementar la excreción neta de ácido en la orina, y por tanto la generación de bicarbonato en respuesta al exceso de ácidos.

Por lo general, la excreción de ácido es paralela a la producción en función renal conservada; aproximadamente de 55 a 70 mEq. por día (aproximadamente 1 mEq por kilogramo de peso) y con muy escasa modificación de pH.

Cuando hay un exceso de ácido, los riñones restablecen la homeostasis principalmente por incremento en la excreción de NH_4 . Si de todas formas se mantiene el exceso de ácido la excreción se eleva a los largo de 3 a 5 días. Y si de todas formas se produce acidosis se produce un equilibrio positivo de ácido tamponado por el hueso.

En el caso de la orina lo anterior mantiene de manera homeostática un pH urinario entre 5 a 8 (cuando no existen defectos adquiridos o heredados en la acidificación). Los pacientes con caída de filtrado glomerular el defecto principal es la imposibilidad de producir o excretar NH_4 ; a medida que el proceso patológico disminuye la masa renal funcional, tiene lugar un aumento de excreción de NH_4 por cada nefrona funcionante, que corresponde a 4 a 5 veces el nivel original, pero disminución mayor de masa nefronal, hace que los riñones no puedan excretar cuantitativamente todos los ácidos que se producen.

La reabsorción proximal de bicarbonato se encuentra ligeramente disminuida, aunque, la reabsorción total está incrementada. La acidosis permanece constante por largos periodos, en gran medida por compensación de hueso y se ha estimado

que el tamponamiento óseo representa 20mEq por día y por la disolución de cristales de hueso la acidosis puede contribuir a la osteopenia en la enfermedad renal crónica. ⁽¹⁸⁾

Detección de la enfermedad renal crónica en consulta externa.

La búsqueda se justifica según la Asociación Americana de Diabetes en pacientes diabéticos e hipertensos, por la alta prevalencia de la enfermedad renal crónica en este grupo de pacientes. Otro grupo de pacientes a estudiar son los pacientes con enfermedades cardiovasculares y aquellos con historia de enfermedad renal crónica familiar. ⁽¹²⁾

De manera típica, la ERC es detectada por la medición de niveles de creatinina sérica para calcular la tasa de filtrado glomerular y la medición del índice albumina/creatinina en la detección de proteinuria ⁽¹²⁾

Marcadores de daño renal.

La proteinuria se refiere al aumento en la excreción de albumina y otras proteínas séricas; en general se puede abordar con el índice proteínas/creatinina, el cual es menor de 200 miligramos por gramo, cuando este es mayor es un predictor de mortalidad. ⁽¹²⁾

Los exámenes en orina para proteínas por tira reactiva no son sensibles en pequeñas cantidades de albumina y no se recomienda como tamizaje para enfermedad renal, en caso de resultado positivo, se debe repetir en ausencia de infección urinaria, cetosis e hipovolemia, de tener un resultado positivo de nuevo, repetir en tres meses. Se diagnóstica con dos pruebas positivas en dos semanas de intervalo. ⁽¹²⁾

Albuminuria

Es un marcador sensible de la enfermedad renal causada por enfermedades crónicas degenerativas y glomerulares; la microalbuminuria representa un cambio temprano en la evolución de la enfermedad renal crónica; es un indicador de la alteración de la permeabilidad vascular y daño renal.

La duración de la diabetes es diagnóstica, sin embargo debe además observarse fondo de ojo para constatar retinopatía diabética, la cual, correlaciona con los daños estructurales renales. ⁽¹²⁾

Resto de evaluación.

Incluye: determinar la etiología y tipo de enfermedad renal crónica, evaluar las comorbilidades, historial familiar, examen físico, medición de la presión arterial, peso, talla. Otros: hematuria, cilindros celulares, anormalidades en la imagenología renal, medición de perfil de lípidos, medición de glucosa, electrolitos séricos; en el análisis de la orina deberá evaluarse el sedimento urinario, el índice albúmina/creatinina; ultrasonido renal está recomendado para evaluar tamaño renal y alteraciones anatómicas. ⁽¹²⁾

Planteamiento del problema.

Los pacientes con filtrado glomerular menor a 60 mililitros por minuto requieren además evaluación especializada para abordar complicaciones potenciales. Así como además, prevenir factores de riesgo asociados. ⁽¹²⁾

La mayoría de los pacientes con ERC potencialmente afectados son vistos en primer nivel y existe la necesidad de diagnóstico temprano, fácil, rápido de enfermedad renal crónica para filtrar a los pacientes que requieren seguimiento más estrecho. Dicho problema con el diagnóstico en estadios más tempranos y por ende con tratamientos más tempranos, aumenta el intervalo de tiempo para la progresión hacia estadio 5 de la enfermedad renal crónica.

¿Representa la medición del valor de pH en orina, pH en saliva una herramienta no invasiva de utilidad en el diagnóstico de pacientes con enfermedad renal crónica?

La prevalencia elevada de la enfermedad renal crónica en pacientes adultos en nuestro medio es un problema de salud pública.

Justificación.

Los cambios en la concentración de urea e hidrogeniones en los diversos compartimientos, incluido el salival, así como las modificaciones en el pH de manera secundaria a esta enfermedad, nos permite identificar de manera temprana y no invasiva el diagnóstico de enfermedad renal crónica mediante los cambios en la composición de la saliva en comparación con grupos de pacientes sanos. Lo anterior podría ser de utilidad como medida diagnóstica no invasiva en los pacientes con enfermedad renal crónica.

Objetivo de la investigación.

El objetivo general fue comparar la modificación en el pH salival y urinario con el filtrado glomerular estimado por fórmula (MDRD) en pacientes sanos como controles versus pacientes con enfermedad renal crónica.

Los objetivos específicos fueron: establecer puntos de corte de pH urinario y salival en pacientes con enfermedad renal crónica así como valorar la utilidad de la relación pH salival/pH urinario en el diagnóstico de pacientes con enfermedad renal crónica así como establecer grupos de pacientes que se beneficien de dicha prueba.

Material y Métodos

Tipo de estudio y diseño de la investigación.

Prospectivo.

Descriptivo.

Comparativo.

Transversal.

Ubicación espacio-temporal: el estudio se realiza en la consulta externa de medicina (preconsulta) y en la consulta externa del servicio de Nefrología y hemodiálisis turno matutino, Hospital Juárez de México, en el periodo comprendido entre el 1 de septiembre de 2013 y 30 de Noviembre de 2013.

Estrategia de Trabajo.

En la consulta externa de preconsulta y de nefrología y hemodiálisis se detectaba a pacientes potencialmente elegibles, a los cuales, se les realizaba un cuestionario y se les exploraba en forma de potenciales candidatos a ingresar al estudio como controles o como casos, tras aceptar y firmar el consentimiento informado, se les tomaba al paciente muestra de orina y de saliva a la cual se le midió el pH, el cual era registrado en hoja de recolección de datos se realizó el análisis estadístico del mismo.

Muestreo.

Definición de la Unidad de Población.

Pacientes que acudían a Hospital Juárez de México con diagnósticos distintos a patología renal que solicitaban consulta por el servicio de preconsulta atendidos de forma consecutiva en el servicio de preconsulta y pacientes con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica como antecedente atendidos en el servicio de nefrología y hemodiálisis atendidos en dicha institución.

Diseño y tipo de muestreo.

El tipo muestreo y el tamaño de la muestra fue por conveniencia.

Análisis de datos.

Las variables cualitativas se analizaron las frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se realizó estadística descriptiva (media, desviación estándar, rangos, mínimos, máximos; para evaluar la relación de dos variables cuantitativas se realizó correlación de *Pearson* y se compararon las medias de los diferentes grupos de las variables cuantitativas mediante *t de student* no pareada.

Criterios de selección de la muestra.

Criterios de inclusión.

Pacientes adultos (mayores de 18 años).

Ambos géneros.

Derechohabientes durante la toma de muestra.

Firma de consentimiento informado y aceptar participar en la toma de muestras en orina y saliva.

Criterios de exclusión.

Mujeres embarazadas o durante periodo de lactancia.

Pacientes con enfermedad cariosa severa.

Ayuno menor a 8 horas antes de la toma de la muestra.

Enfermedad metabólica que condiciones cambios en el pH corporal (p. ej.: acidosis tubular renal)

Cirugía bucal previa.

Diagnóstico previo de Síndrome de *Sjögren*.

Cepillado dental 2 horas antes de la toma.

Pacientes anúricos.

Criterios de eliminación.

Pérdida de derechohabencia.

Falta de cooperación.

Enfermedad infecciosa bucal.

Infección en vías urinarias presentes al momento de la toma de la muestra.

Hipótesis.

Hipótesis nula.

No existen diferencias en cuanto a pH en orina y saliva entre pacientes con enfermedad renal crónica versus controles.

Hipótesis alternativa.

Existen diferencias en cuanto a pH en orina y saliva entre pacientes con enfermedad renal versus controles.

Variable dependiente.

Filtrado glomerular en mililitros por minuto

Variable independiente.

pH urinario y salival.

Definiciones operacionales.

Definición de las variables y escalas de medición.

VARIABLES	ESCALA	VALOR	INSTRUMENTO
Sano	Dicotómica	Sano/ERC	Interrogatorio.
Edad	Cuantitativa continua	18 años o más	Interrogatorio
Género	Dicotómica	Masculino/Femenino	Interrogatorio
Diabetes	Dicotómica	Presente/Ausente	Interrogatorio
Hipertensión	Dicotómica	Presente/Ausente	Interrogatorio
Infección urinaria	Dicotómica	Presente/Ausente	Interrogatorio
Tabaquismo	Dicotómica	Presente/Ausente	Interrogatorio
Hiperplasia prostática	Dicotómica	Presente/Ausente	Interrogatorio
Enfermedad Renal Crónica	Dicotómica	Presente/Ausente	Interrogatorio
Otras	Dicotómica	Presente/Ausente	Interrogatorio
Tiempo de evolución de las patologías ya mencionadas	Dimensional	Años.	Interrogatorio
pH urinario	Dimensional	Sin escala.	Tira reactiva

			<i>(Mission, Acon laboratorios inc., San Diego Ca.)</i>
pH salival	Dimensional	Sin escala.	Tira reactiva <i>(Mission, Acon laboratorios inc., San Diego Ca.)</i>
Filtrado glomerular MDRD	Dimensional	Mililitros por minuto	Fórmula (4 variables).
Filtrado glomerular CKD EPI	Dimensional	Mililitros por minuto	Fórmula
Creatinina sérica	Dimensional	Miligramos por decilitro	Método Jafet (laboratorio).

Resultados

Estadística descriptiva

Se estudiaron en total 146 pacientes, 75 pacientes femeninos (51.4%) y pacientes masculinos (51.4%); de los cuales 77 pacientes fueron sanos (52.7%) y 69 pacientes con enfermedad renal crónica (47.3%). La media de edad fue de 52.99 años \pm 17.54 (18 - 88 años), la patología más encontrada como comorbilidad fue diabetes mellitus tipo 2 con 59 pacientes y con una media de años de evolución de 15.78 años \pm 10.99 (0.167 – 55 años); la media de pH salival fue de 6.90 \pm 0.89 (4.5-9) y de pH urinario fue de 6.03 \pm 0.70 (4.5-8.0) para toda la población estudiada. Sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 2: Estadística descriptiva

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	146	70	18	88	52.99	17.548
Años de Evolución diabetes	59	54.833	.167	55.000	15.78249	10.997564
Años de Evolución tabaquismo	3	7.000	18.000	25.000	21.00000	3.605551
Años de Evolución hipertensión	65	39.917	.083	40.000	9.19871	10.287201
Años de Evolución de ERC	14	5.000	.000	5.000	1.06557	1.309077
pH salival	146	4.5	4.5	9.0	6.904	.8912
pH urinario	146	3.5	4.5	8.0	6.034	.7063
MDRD (mL/min)	146	411.90	2.10	414.00	67.5532	49.33555
CKD EPI(mL/min)	146	159.50	1.90	161.40	64.7500	38.61362
Creatinina en suero(mg)	146	24.50	.20	24.70	1.9926	2.80960

Tabla 3: frecuencia

		Grupos de Estudio	
		Frecuencia	Porcentaje
	Sano	77	52.7
Válidos	Con ERC	69	47.3
	Total	146	100.0

Género			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Femenino	75	51.4
	Masculino	71	48.6
	Total	146	100.0

Tabla 4: Sanos (descripción).

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	77	68	20	88	47.39	16.345
Años de Evolución diabetes	20	23.000	1.000	24.000	11.10000	7.859958
Años de Evolución tabaquismo	2	2.000	18.000	20.000	19.00000	1.414214
Años de Evolución hipertensión	25	39.750	.250	40.000	10.25000	12.030344
pH salival	77	4.5	4.5	9.0	6.630	.8484
pH urinario	77	3.5	4.5	8.0	6.104	.7270
MDRD (mL/min)	77	383.90	30.10	414.00	100.3852	45.63973
CKDEPI(mL/min)	77	131.20	30.20	161.40	95.9091	22.58057
Creatinina en suero(mg)	77	2.29	.20	2.49	.8139	.28748
N válido (según lista)	0					

Correlaciones

Se realizó prueba de correlación de *Pearson* para MDRD y pH salival, resultando de -0.327 (con una $p=0.000$), sin haber correlación con el pH urinario con coeficiente de *Pearson* de 0.005 ($p=0.951$), la correlación con creatinina sérica fue de -0.480 con una $p=0.000$; con coeficiente de correlación de 0.885 con CKD EPI $p=0.000$.

Tabla 5: Sanos (Correlaciones)

		MDRD (mL/min)
MDRD (mL/min)	C. de Pearson	1
	Sig. (bilateral)	
	N	77
pH salival	C. de Pearson	-.155
	Sig. (bilateral)	.178
	N	77
pH urinario	C. de Pearson	-.108
	Sig. (bilateral)	.348
	N	77
Creatinina en suero(mg)	C. de Pearson	-.584**
	Sig. (bilateral)	.000
	N	77
CKDEPI(mL/min)	C. de Pearson	.750**
	Sig. (bilateral)	.000
	N	77

Al separarlos por subgrupos en el caso de los pacientes sanos, el MDRD sólo correlacionaba de manera inversa con creatinina en suero con un coeficiente de Pearson de -0.584, con una $p=0.000$ y con CKD EPI coeficiente de *Pearson* de 0.750 ($p=0.000$).

Tabla 6: ERC (correlaciones).

		MDRD (mL/min)
MDRD (mL/min)	Correlación de Pearson	1
	Sig. (bilateral)	
	N	69
pH salival	Correlación de Pearson	-.167
	Sig. (bilateral)	.170
	N	69
pH urinario	Correlación de Pearson	-.095
	Sig. (bilateral)	.438
	N	69
Creatinina en suero(mg)	Correlación de Pearson	-.664**
	Sig. (bilateral)	.000
	N	69
CKDEPI(mL/min)	Correlación de Pearson	.996**
	Sig. (bilateral)	.000
	N	69

En los pacientes con ERC, el MDRD obtuvo un coeficiente de *Pearson* para pH salival de -0.167 ($p=0.170$) y para pH urinario coeficiente de -0.095 ($p=0.438$), correlacionando de manera inversa con creatinina sérica: coeficiente de *Pearson* - 0.664 ($p=0.000$) y para CKD EPI con coeficiente de 0.996 ($p=0.000$).

En el grupo de pacientes sin antecedentes previos de enfermedad renal crónica, la media de filtrado glomerular por MDRD fue de 100.38 ± 45.63 (30-400), la media de creatinina fue de 0.81 ± 0.28 (0.2-2.49).

En el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica, la media de filtrado glomerular calculado por MDRD fue de 30.91 ± 16.71 mL/min (2.1 – 59.3); la media de creatinina fue de 3.30 ± 3.66 (1-24.7mg/dL).

No hubo correlación entre el filtrado glomerular obtenido por MDRD y la relación pH salival versus pH urinario con un coeficiente de Person obtenido de -0.056 con una $p= 0.728$

La prueba de correlación de *Pearson* en el subgrupo de pacientes con enfermedad renal crónica respecto a la relación pH en saliva sobre pH en orina fue de -0.036 con una $p=0.771$.

Cuando se aplica la prueba T de Student se encontraron diferencias estadísticamente significativas en creatinina en suero $p=0.000$ y en filtrado glomerular por MDRD entre los grupos considerados como sanos respecto a los pacientes con Enfermedad Renal Crónica. No se observan diferencias en el pH urinario y salival entre ambos grupos estudiados.

Tabla 7: Estadísticas por grupo.

	Grupos de Estudio	N	Media	Desviación típ.
Relación pH en saliva sobre pH urinario	Sano	77	1.098897	.1759425
	Con ERC	69	1.223842	.1855861
Creatinina en suero(mg)	Sano	77	.8139	.28748
	Con ERC	69	3.3080	3.66214
CKDEPI(mL/min)	Sano	77	95.9091	22.58057
	Con ERC	69	29.9783	16.83010
MDRD (mL/min)	Sano	77	100.3852	45.63973
	Con ERC	69	30.9145	16.71385
pH urinario	Sano	77	6.104	.7270
	Con ERC	69	5.957	.6792
pH salival	Sano	77	6.630	.8484
	Con ERC	69	7.210	.8419
Edad	Sano	77	47.39	16.345
	Con ERC	69	59.23	16.821

Tabla 8: subgrupo ERC

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico
Edad	69	70	18	88	59.23	16.821
Años de Evolución diabetes	39	54.833	.167	55.000	18.18377	11.672842
Años de Evolución tabaquismo	1	.000	25.000	25.000	25.00000	.
Años de Evolución hipertensión	40	37.917	.083	38.000	8.54165	9.135023
Años de Evolución de ERC	13	5.000	.000	5.000	.99369	1.333465
pH salival	69	3.5	5.5	9.0	7.210	.8419
pH urinario	69	3.0	4.5	7.5	5.957	.6792
MDRD (mL/min)	69	57.20	2.10	59.30	30.9145	16.71385
CKD EPI(mL/min)	69	57.50	1.90	59.40	29.9783	16.83010
Creatinina en suero(mg)	69	23.70	1.00	24.70	3.3080	3.66214

Tabla 9: correlación con pH salival/urinario.

		Relación pH en saliva sobre pH urinario
MDRD (mL/min)	Correlación de Pearson	-.056
	Sig. (bilateral)	.728
	N	41
pH salival	Correlación de Pearson	.050
	Sig. (bilateral)	.758
	N	41
pH urinario	Correlación de Pearson	-.169
	Sig. (bilateral)	.291
	N	41
Creatinina en suero(mg)	Correlación de Pearson	.210
	Sig. (bilateral)	.187
	N	41
CKDEPI(mL/min)	Correlación de Pearson	-.043
	Sig. (bilateral)	.791
	N	41

DISCUSIÓN

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública y causa mayor de morbimortalidad de pacientes adultos en nuestro medio; resultado de múltiples enfermedades previas y caracterizada por la reducción en la capacidad del riñón de depurar sustancias nocivas, así como reducción en la capacidad para mantener la homeostasis ácido-base e hidroelectrolítica.

Actualmente, la incidencia y prevalencia de la enfermedad hacen necesaria la introducción de herramientas de tamizaje para enfermedad renal crónica en personas en riesgo para un diagnóstico y tratamiento más oportuno.

En este estudio se examinó el pH urinario y salival de pacientes sanos (renales) y pacientes con enfermedad renal crónica mediante tiras reactivas de pH, comparando las cifras de cada uno de los grupos, en base a orden de aparición en los servicios de consulta externa (preconsulta) y nefrología en Hospital Juárez de México. Se decidió probar dicha intervención como medida no invasiva de tamizaje en la detección de acidosis metabólica y de manera indirecta el diagnóstico de ERC en dichos pacientes.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a pH en dichos líquidos corporales durante el periodo medición, lo que lo descarta en cuanto a utilidad de dicha prueba.

En base a estudios previos, los valores encontrados de pH como media coinciden con lo previamente encontrado.

Las razones posibles que expliquen los resultados aquí encontrados son: diferencias entre la incidencia de acidosis metabólica en las población con enfermedad renal crónica, el aseo bucal de los pacientes, tira reactiva no validada,

ausencia de valores, sin valores disponibles de pH en sangre para corroborar acidosis, disparidad en las cifras de acidosis entre las fuentes consultadas.

Podría ser de utilidad en el objetivo primario la medición del pH en sangre, sin embargo, el carácter de '*no invasividad*' se perdería y los costos por reactivos se incrementarían.

Las limitaciones del estudio se reconocen de la siguiente forma: es observacional, con una *n* reducida, no se tomó muestra sanguínea para comparar o enriquecer la muestra, las tiras reactivas no están validadas para dicha utilidad, MDRD usado fue de sólo 4 variables (lo que reduce precisión diagnóstica).

Hacen falta ensayos clínicos controlados con mayor número de pacientes que comparen el valor de pH de dichos líquidos corporales comparando con el pH sanguíneo.

Ningún evento adverso presentado en el grupo de exploración por la naturaleza del estudio.

CONCLUSIONES:

Objetivo primario: no hubo diferencia significativa entre los niveles de pH urinario o salival entre el grupo de pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Lo cual no nos permite discriminar entre ambas poblaciones, lo cual nos muestra que carece de valor como prueba diagnóstica.

Objetivos secundarios: los niveles encontrados de pH urinario y salival en el grupo de enfermedad renal crónica y en el grupo control no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Bibliografía.

1. McCarthy Velazquez NC et al, comparación bioquímica de la saliva de pacientes con insuficiencia renal crónica versus pacientes sanos de 8 a 16 años en el hospital para el niño poblano.
2. Tomas´JS, et al, Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Archives of oral Biology* 53 (2008) 528 – 532.
3. Bibi, G et al, compositional and Oxidative Analysis in the saliva and serum of predialysis Chronic Kidney Disease Patients and End-Stage Renal Failure on Peritoneal Dialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 12 (2): 164 – 170.
4. Kao, CH, et al Decreased Salivary Function in Patients With End – Stage Renal Disease Requiring Hemodialysis. *American Journal of Kidney Disease*, Vol 36 No.6 (December) 2000: pp 1110 – 1114.
5. Fregoneze AP, Sialometric analysis in Young patients with chronic renal insufficiency. *Special care Dentistry* 1 mar 2013. Published on line.
6. Savica V et al, Salivary Phosphate Secretion in Chronic Kidney Disease. *Journal of Kidney Nutrition* vol 18, No. 1 (january), 2008: pp 87-90.
7. Stevens LA, Levey AS, Assessing Kidney Function – Measured at Estimated Glomerular Filtration Rate; *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 2473 – 83.
8. Inker LA, Levey AS, Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and cystatin C; *New England Journal of Medicine* 2012; 367: 20-9.
9. Glassock RJ, et al Diagnosing chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2010, 19: 123 -128.
10. Kovesdy, CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrology, dialysis and transplantation.* (2012) 27: 3057 – 3062.

11. Goraya, N; Acid – Base status and progression of chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2012, 21: 552 – 556.
12. Baumgarten, M; Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. *American Family Physician* 2011; 84 (10): 1138 – 1148.
13. McClellan, AC et al; Epidemiology, Geography and chronic kidney disease. *Current opinion in Nephrology and Hypertension*, 2012, 21: 323 – 328.
14. Levey, AS and Coresh, J; Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2012, 379: 165 – 80.
15. Yaqoob, MM, Acidosis and progression of chronic kidney disease. *Current opinion in Nephrology and Hypertension*, 2010 19: 489 – 492.
16. Craig, RG; interactions between chronic renal disease and periodontal disease. *Oral Diseases*, 2008: 14, 1-7.
17. Kieger, NS et al Mechanism of acid – induced bone resorption. *Current opinion in Nephrology and hypertension*. 2004, 13: 423 – 436.
18. Bayraktar G, Kazancioglu R, Bozfakioglu S, Yildiz A, Ark E. evaluation of salivary parameters and dental status in adult hemodialysis patients. *Clinic Nephrol* 2004;62:380–3.
19. Bots CP, Poorterman JHG, Brand HS, Kalsbeek H, van Amerongen BM, Veerman EC, et al. Oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Dis* 2006;12:176–80
20. Sobrado Marinho JS, Toma´s Carmona I, Loureiro A, Limeres Posse J, García Caballero L, Díaz Dios P. Oral health status in patients with moderate–severe and terminal renal failure. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E305–10
21. Bots CP, Poorterman JHG, Brand HS, Kalsbeek H, van Amerongen BM, Veerman EC, et al. Oral health status of dentate patients with chronic renal failure undergoing dialysis therapy. *Oral Dis* 2006;12:176–80.
22. Klassen JT, Krasko BM. The dental health status of dialysis patients. *J Can Dent Assoc* 2002;68:34–8

23. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:s1–266.
24. Al-Nowaiser. Roberts GJ, Trompeter RS, Wilson M, Lucas VS. Oral health in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003;18:39–45.
25. Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H: Sjögren syndrome: Comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *J Nucl Med* 41:257-262, 2000.
26. Umehara I, Yamada I, Murata Y, Takahashi Y, Okada N, Shibuya H: Quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome. *J Nucl Med* 40:64-69, 1999.
27. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78:1128–1135.
28. Scialla JJ, Appel LJ, Astor B, et al. Net endogenous acid production is associated with faster decline in GFR in African Americans. *Kidney Int* 2012; 82:106–112.
29. Wesson DE. Endogenous endothelins mediate augmented acidification in remnant kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1826–1835.
30. Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, et al. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int* 2008; 73:192–199.
31. Remer T. Influence of nutrition on acid-base balance: metabolic aspects. *Eur J Nutr* 2001; 40:214–220.