



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias en Biomedicina

"ESTADO DE SALUD BUCAL Y SU POSIBLE RELACIÓN CON MARCADORES CIRCULANTES ASOCIADOS A FUNCIÓN RENAL EN UNA POBLACIÓN ABIERTA DE ADULTOS EN EL ESTADO DE QUERÉTARO"

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de Maestría en Ciencias en Biomedicina

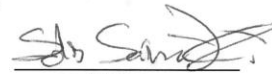
Presenta:

Rubi Mauricio Castillo

Dirigido por:

Dr. en C. Juan Carlos Solís Sáinz

Dr. en C. Juan Carlos Solís Sáinz
Presidente


Firma

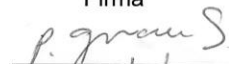
Dr. en C. Rubén Abraham Domínguez Pérez
Secretario


Firma

Dra. en C. Ma. Carlota García Gutiérrez
Vocal



Firma


Dr. en C. Pablo García Solís
Suplente


Firma

Dr. en C. Hebert Luis Hernández Montiel
Suplente


Firma


Dra. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea
Director de la Facultad


Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Septiembre 2018



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE MEDICINA

Tesis

“ESTADO DE SALUD BUCAL Y SU POSIBLE RELACIÓN CON MARCADORES CIRCULANTES ASOCIADOS A FUNCIÓN RENAL EN UNA POBLACIÓN ABIERTA DE ADULTOS EN EL ESTADO DE QUERÉTARO”

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestría en Ciencias en Biomedicina

Presenta:

Med. Estomatólogo Rubi Mauricio Castillo

Dirigido por:

Dr. en C. Juan Carlos Solís Sáinz

Centro Universitario

Querétaro, Qro.

Noviembre de 2018.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio es determinar la posible asociación entre el estado de salud bucal con los niveles circulantes de marcadores asociados a la función en una población abierta en el estado de Querétaro. **Materiales y métodos:** Se trató de un estudio observacional, transversal, de tipo poblacional y de asociación. En el estudio participaron 517 sujetos, de los cuales 486 se les realizó toma de muestra sanguínea y se analizaron para obtener las determinaciones correspondientes a urea, BUN, creatinina y ácido úrico. Se realizó anamnesis y revisión estomatológica completa que incluyó sondeo periodontal, CPO-D y control de placa. **Resultados:** Se encontró una relación negativa significativa entre los niveles de los marcadores renales con caries, urea ($p=0.005$), creatinina ($p=0.005$), ácido úrico ($p=0.052$), en el caso de la periodontitis hubo una relación positiva significativa con urea ($p=0.003$), creatinina ($p=0.0001$), ácido úrico ($p=0.0005$). **Conclusiones:** los marcadores de función renal tienen una relación tanto negativa como positiva sobre el estado de salud bucal.

Palabras clave: Urea; creatinina; BUN; ácido úrico; periodontitis; caries.

SUMMARY

Objective: The objective of this study is to determine the possible association between oral health and circulating levels of markers associated with function in an open population in the state of Querétaro. **Materials and methods:** This was an observational, cross-sectional, population and association study. The study involved 517 subjects, from whom 486 were taken blood samples and analyzed to obtain the determinations corresponding to urea, BUN, creatinine and uric acid. A complete anamnesis and stomatologic review including periodontal probing, CPO-D and plaque control were performed. **Results:** A significant negative relationship was found between the levels of renal markers with caries, urea ($p = 0.005$), creatinine ($p = 0.005$), uric acid ($p = 0.052$), in the case of periodontitis there was a positive significant relationship with urea ($p = 0.003$), creatinine ($p = 0.0001$), uric acid ($p = 0.0005$). **Conclusions:** markers of renal function have a positive and negative relationship on oral health.

Keywords: Urea; creatinine; BUN; uric acid; periodontitis; cavities.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-7 Clasificación de la periodontitis	6
Tabla 2-7 Reacciones ciclo de la urea.....	14
Tabla 3-7 Características del ácido úrico en diferentes condiciones moleculares, físico-químicas y celulares.....	23
Tabla 4-7 Total de muestras obtenidas y relación según los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	37
Tabla 5-7 Reporte de actividades. Se muestran los días en los que se llevó a cabo el muestreo, así como las actividades llevadas a cabo durante este.....	39
Tabla 6-7 Correlaciones parciales con variables de control.....	44
Tabla 7-7 Correlación entre niveles circulantes de BUN y caries activa, cálculo, presencia de O.D. e índices periodontales	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Interacción de los factores que determinan la lesión cariosa	3
Figura 2 Ciclo de la urea	13
Figura 3 Poza de ácido úrico	20
Figura 4 Metabolismo de ácido úrico en humanos	25
Figura 5 Degradación enzimática de las purinas en humanos	26
Figura 6 Representación enzimática de los procesos implicados en el manejo del ácido úrico en riñon	27
Figura 7 Degradación de flujo del estudio	41
Figura 8 Niveles de urea circulante en relación con el número de caries activa...	42
Figura 9. Niveles de urea circulante en relación la ausencia (0) y presencia de una o más caries (≥ 1) activas.....	43
Figura 10. Niveles de urea circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, utilizando el índice periodontal de la OMS ...	45
Figura 11 Niveles de urea circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, Macedo	45
Figura 12 Correlación entre de niveles de urea circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, Jeffcoat	46
Figura 13 Correlación entre niveles de urea circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, Bassani.....	47
Figura 14 Correlación entre niveles de urea circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, índice periodontal	47
Figura 15 Niveles de creatinina circulante en relación con la ausencia (0) y presencia de una o más caries (≥ 1) activas	49
Figura 16 Correlación entre niveles circulantes de urea y la cantidad de cálculo observada en la superficie dentaria expuesta	50
Figura 17 Niveles de creatinina circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, índice periodontal de la OMS	51

Figura 18 Niveles de creatinina circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, Macedo	51
Figura 19 Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, Jeffcoat	52
Figura 20 Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, Bassani	53
Figura 21 Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, índice periodontal	53
Figura 22 Niveles de ácido úrico circulante comparados con sujetos sin presencia de caries y en sujetos con ≥ 1 caries franca	54
Figura 23 Niveles de urea circulante en relación con número de caries activa	55
Figura 24 Correlación entre niveles circulantes de ácido úrico y la cantidad de cálculo observada en la superficie dentaria expuesta	55
Figura 25 Niveles de ácido úrico circulante en relación con el número de restos radiculares	56
Figura 26 Niveles de ácido úrico circulante en relación con el número de historial de caries	57
Figura 27 Niveles de ácido úrico circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, índice periodontal de la OMS	58
Figura 28 Niveles de ácido úrico circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, Macedo	58
Figura 29 Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, Jeffcoat	59
Figura 30 Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, Bassani	60
Figura 31 Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, índice periodontal	60
Figura 32 Efecto de la urea circulante en cavidad oral	64

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Definición estado de salud bucal.....	2
1.2. Enfermedades y afecciones bucodentales	2
1.2.1. Caries dental	2
1.2.2. Definición de enfermedades periodontales	4
1.2.3. Etiología y epidemiología de la periodontitis	4
1.2.4. Pérdida de dientes	8
1.2.5. Cáncer de boca	8
1.3. Marcadores de Función Renal	9
1.3.1. Urea	9
1.3.2. Nitrógeno ureico en sangre BUN	16
1.3.3. Ácido úrico	17
1.3.4. Creatinina	27
1.4. Relación de los Marcadores Renales con el Estado de Salud Bucal	30
1.4.1. Estado de salud bucal y urea	30
1.4.2. Estado de salud bucal y nitrógeno ureico en sangre BUN	32
1.4.3. Estado de salud bucal y ácido úrico	33
1.4.4. Estado de salud bucal y creatinina	34
2. JUSTIFICACIÓN	35
3. HIPÓTESIS	35
4. OBJETIVOS	35

4.1. Objetivo general	35
4.2. Objetivos específicos	35
5. METODOLOGÍA	36
5.1. Sujetos	36
5.2. Diseño de estudio	36
5.3. Logística y organización del muestreo	37
5.4. Recolección de muestras, anamnesis y exploración clínica oral	37
5.5. Criterios de inclusión	40
5.6. Criterios de exclusión	40
5.7. Criterios de eliminación	41
6. RESULTADOS	42
7. DISCUSIÓN	61
8. CONCLUSIONES	66
9. REFERENCIAS	68

1. INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades y afecciones bucodentales que mas afectan a la población a nivel mundial se encuentra la caries y la periodontitis, siendo la caries la afección bucodental con mas incidencia tanto en población infantil como en la adulta. La mayoría de las enfermedades y afecciones bucodentales podrían evitarse tomando simples medidas preventivas, como una buena higiene oral, mantenimiento y revisiones periódicas. Dada la naturaleza multifactorial de las enfermedades y afecciones bucodentales no es de extrañarse que factores sistémicos lleguen a influir en el estado de salud bucal. Lo que se pretende con este estudio es abarcar el estado de salud bucal desde un punto de vista sistémico.

Este estudio se realizó en una población abierta, se trató de un estudio observacional, transversal, de tipo poblacional y de asociación, en el cual participaron 517 sujetos, de los cuales 486 se les realizó toma de muestra sanguínea y se analizaron para obtener las determinaciones correspondientes a urea, creatinina, BUN y ácido úrico. Se realizó anamnesis y revisión estomatológica completa que incluía sondeo periodontal, CPO-D, y control de placa dentobacteriana, dentro de todo lo analizado se pudo comprobar como los niveles circulantes llegan a modificar de manera positiva o negativa, según sea el caso de la enfermedad o afección que se esté estudiando. Esto no nos habla de un hecho de causal directamente, sino más bien de un factor que puede influir en el desarrollo o en la prevención de la enfermedad presente en cavidad bucal.

Se vio una clara relación entre los niveles de urea, creatinina, ácido úrico y BUN en presencia de caries y en presencia de enfermedad periodontal. Esto nos puede ayudar a comprender de una mejor manera tanto el desarrollo, como los mecanismos de la enfermedad, así como buscar nuevas alternativas de abordaje a estas mismas.

1.1 Definición del estado de salud bucal

La salud bucodental, fundamental para gozar de una buena salud y una buena calidad de vida, se puede definir como la ausencia de dolor orofacial, cáncer de boca o de garganta, infecciones y llagas bucales, enfermedades periodontales (de las encías), caries, pérdida de dientes, así como enfermedades y trastornos que limitan a la persona afectada la capacidad de morder, masticar, sonreír y hablar, al tiempo que repercuten en su bienestar psicosocial (OMS, 2012).

1.2 Enfermedades y afecciones bucodentales

La falta de salud bucal lleva a enfermedades, entre las que destacan la caries, cualquier tipo de afección periodontal (de las encías), el cáncer de boca, las enfermedades infecciosas bucodentales, los traumatismos físicos y lesiones congénitas. Siendo la más predominante la caries dental, seguida de enfermedades periodontales y por consecuencia a estas dos, la pérdida dentaria (OMS, 2012).

1.2.1 Caries dental

La OMS define la lesión cariosa como un proceso patológico externo y localizado, que se presenta tras la erupción del diente y que supone un reblandecimiento de los tejidos duros, con lo cual da formación a la cavidad. En términos mundiales, entre el 60% y el 90% de los niños en edad escolar y cerca del 100% de los adultos presentan caries dental en algún momento de su vida, a menudo con presencia de dolor o sensación de molestia (OMS, 2012).

Desde el punto de vista etiológico, la caries es una enfermedad infecciosa debida a un factor microbiano, que es el agente causal desencadenante. Este proceso carioso se caracteriza por la progresiva destrucción de los tejidos duros del diente, que supone tanto la descalcificación del componente mineral, como la

proteólisis del componente orgánico; dando como resultado la cavitación en el órgano dentario. En la **Figura 1** se muestra la interacción de los tres factores determinantes de la lesión cariosa (Brenna et al., 2010):

- El terreno receptivo (huésped).
- Los hidratos de carbono de la dieta, que hacen las veces de sustrato.
- Los microorganismos.

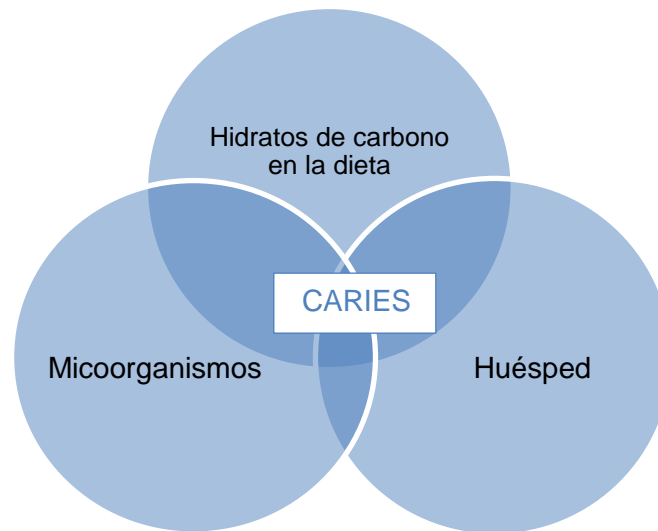


Figura 1. Interacción de los factores que determinan la lesión cariosa. En este diagrama se especifican los tres factores predominantes para la iniciación de un proceso carioso. El proceso carioso depende del consumo de hidratos de carbono en la dieta y de la flora microbiológica con la que el individuo cuente. Modificado de Brenna et al, 2010.

Las biopelículas que colonizan los tejidos de la boca están continuamente sujetas a fluctuaciones en las condiciones ambientales. Los factores ambientales que han demostrado tener la influencia más profunda sobre la composición y las actividades bioquímicas de las biocidas orales, y por lo tanto sobre su potencial patogénico, son el pH, la fuente y la disponibilidad de nutrientes. Estos factores son críticos en el desarrollo de una de la caries considerada una de las enfermedades infecciosas más comunes en humanos.

La caries dental ocurre cuando las fases de acidificación superan las fases de alcalinización, lo que permite establecimiento de una flora más acidógena, menos alcalinogénica, que a su vez da como resultado valores de pH de placa más bajos con desmineralización del esmalte mejorada y prolongada (Burne et al., 2000). Esta flora acidógena está enriquecida por estreptococos mutans y *Lactobacillus* spp., que son capaces de fermentar rápidamente los carbohidratos de la dieta y reducir el pH en la medida en que cantidades significativas de desmineralización dental pueden ocurrir (Nascimento et al., 2009). Es así como, la pérdida del potencial de generación de álcalis se ha asociado también como un riesgo para desarrollar caries (Reyes et al., 2014).

1.2.2 Enfermedades periodontales

Se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes provocada por microorganismos o grupo de microorganismos específicos, que tiene como resultado la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsas, recesión o ambas. A pesar de que existen varios tipos de periodontitis (**Tabla 1**), el más común y de mayor impacto en nuestra población es la periodontitis crónica generalizada (PGC). En la PGC hay un >30% de daño total del periodonto, a su vez se puede subclasificar en leve, moderada y grave; de acuerdo a la pérdida de inserción clínica que va de 1 a 2 mm, de 3 a 4 mm y >5 mm, respectivamente (Newman et al., 2004).

1.2.3 Etiología y epidemiología de la periodontitis

El agente etiológico primario consiste predominantemente en bacterias gram-negativas o facultativas gramnegativas dentro de la biopelícula subgingival (Mathur et al., 2013). Estas bacterias tienen la capacidad de activar los mecanismos de defensa del huésped que descomponen el epitelio y otras estructuras de la encía y el periodonto, mientras que al mismo tiempo inactivan los sistemas de reparación.

Las bacterias causan la destrucción del tejido directamente por productos tóxicos e indirectamente por la activación de los mecanismos de defensa del huésped. Dentro de estos mecanismos se encuentran los leucocitos que sirven como la defensa inicial del huésped contra los patógenos periodontales. Después de la estimulación por patógenos bacterianos, los neutrófilos producen radicales libres, se ha atribuido la destrucción tisular periodontal debido a una respuesta inadecuada del huésped a estos microorganismos y sus productos. Más específicamente debido al estrés oxidativo (Gowri Pendyala et al., 2008).

El tejido periodontal inflamado produce cantidades significativas de citoquinas proinflamatorias, principalmente IL-1, IL-6, PGE2 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), enzimas reactivas de especies de oxígeno, proteínas, células hospedadoras, iones, hormonas y marcadores de estrés oxidativo y antioxidante (Mathur et al., 2013).

Tabla 1. Clasificación de la periodontitis. La periodontitis varía según su tiempo de evolución, localización y etiología, debido a esto se reconocen 8 tipos y estos a su vez dependiendo de los puntos antes mencionados se dividen en subcategorías. Modificado de Newman et al, 2004.

TIPO	SUBCATEGORÍA
ENFERMEDADES GINGIVALES	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedades gingivales inducidas por placa -Enfermedades gingivales no inducidas por placa (Trauma de oclusión, restauraciones desbordantes, malformaciones mucogingivales y/o aparatología fija o removible).
PERIODONTITIS CRÓNICA	<ul style="list-style-type: none"> -Localizada (<30% del periodonto afectado) -Generalizada (>30% del periodonto afectado)
PERIODONTITIS AGRESIVA	<ul style="list-style-type: none"> -Localizada (<30% del periodonto afectado) -Generalizada (>30% del periodonto afectado)
PERIODONTITIS, COMO MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS	<ul style="list-style-type: none"> -Trastornos hematológicos -Trastornos genéticos
ENFERMEDADES PERIODONTALES NECROSANTES	<ul style="list-style-type: none"> -Gingivitis Ulcerativa Necrosante -Periodontitis Ulcerativa Necrosante
ABCESO DEL PERIODONTO	<ul style="list-style-type: none"> -Absceso gingival -Absceso periodontal -Absceso pericoronario
PERIODONTITIS RELACIONADA CON LESIONES ENDODÓNTICAS	<ul style="list-style-type: none"> -Lesión endodóntica-periodontal -Lesión periodontal-endodóntica -Lesión combinada
MALFORMACIONES Y LESIONES CONGÉNITAS O ADQUIRIDAS	<ul style="list-style-type: none"> -Factores localizados y relacionados con dientes que predisponen a enfermedades gingivales inducidas por placa o periodontitis -Malformaciones mucogingivales y lesiones alrededor de los dientes -Malformaciones mucogingivales y lesiones en bordes desdentados -Trauma oclusivo

Frecuentemente, la periodontitis se presenta como gingivitis en sus primeros estadios. La periodontitis es una enfermedad bucal relacionada también con una mala higiene y procesos infecciosos causados por la presencia de bacterias (*Neisseria gonorrhoeae*, streptococos, *Treponema palidum*, etc.), hongos (Candidiasis) y virus (Herpes) que se caracteriza por el sangrado de las encías, mal aliento, apariencia roja púrpura de la encías, sensibilidad, úlceras e inflamación de encías. Cuando no se recibe el tratamiento adecuado la gingivitis avanza y la infección e inflamación se disemina desde las encías hasta los ligamentos y huesos dando lugar al proceso más agresivo como es la periodontitis. La placa bacteriana y el sarro se acumulan en la base de los dientes llegando a producir abscesos dentales y por consiguiente la destrucción ósea. Se reporta una prevalencia mayor de periodontitis crónica en población adulta (Newman et al, 2004).

La pérdida de equilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y la defensa antioxidante también se ha implicado como un factor etiológico para las enfermedades periodontales. Puede manifestarse ya sea como un aumento en el estrés oxidativo, la reducción de la capacidad antioxidante total o bien en la disminución del nivel de antioxidante individual (Mathur et al., 2013).

La Secretaria de Salud (2014), mostró el Índice periodóntico comunitario que se obtuvo de 92,698 pacientes que acudieron por primera vez a consulta, y se observó que aproximadamente el 59.6% tenían algún signo de enfermedad periodontal y que un poco más de la quinta parte (20.3%) tenían gingivitis (detectada a través de la hemorragia al sondeo). Las enfermedades periodontales graves, que pueden desembocar en la pérdida de dientes, afectan a un 15%-20% de los adultos de edad media entre 35-44 años (OMS, 2012). Además de afectar los tejidos orales, las enfermedades periodontales se han asociado con diversas enfermedades sistémicas (Seymour et al., 2007).

La periodontitis es considerada como un marcador de enfermedad inflamatoria crónica, por lo tanto, diversos estudios han reportado que más allá de ser un indicador simple para la salud dental, la periodontitis se asocia con varias enfermedades que incluyen enfermedad coronaria, apoplejía y enfermedades reumatológicas y que la inflamación crónica parece jugar un papel en la asociación entre la periodontitis y estas enfermedades.

Como ya se ha mencionado anteriormente la periodontitis se asocia con un desequilibrio en las respuestas inflamatorias, que incluyen la función inmune, la actividad de los neutrófilos y la producción de varias citocinas. Por lo cual, la periodontitis se reconoce como un estado inflamatorio aumentado que da como resultado disfunción endotelial vascular y metabolismo lipídico anormal (Kang et al., 2017).

1.2.4 Pérdida de dientes

La caries y las enfermedades periodontales son las principales causantes de la pérdida de dientes. La pérdida total de la dentadura es un fenómeno bastante generalizado que afecta sobre todo a las personas mayores. Alrededor del 30% de la población mundial con edades comprendidas entre los 65 y los 74 años no tiene dientes naturales (OMS, 2012).

1.2.5 Cáncer de boca

La incidencia del cáncer de boca oscila en la mayoría de los países entre 1 y 10 casos por cada 100,000 habitantes. Su prevalencia es relativamente mayor en los hombres, las personas mayores y las personas con bajo nivel educativo y escasos ingresos. El tabaco y el alcohol son dos factores causales importantes (OMS, 2012).

1.3 Marcadores de función renal

El principal mecanismo de excreción de las concentraciones de urato se produce por medio de la excreción renal; por lo tanto, los marcadores de función glomerular como urea, BUN, creatinina y ácido úrico se asocian positivamente, siendo así usados como marcadores de la función renal. (Prado de Oliveira et al., 2012). A continuación, se abarcará las generalidades de cada uno de ellos.

1.3.1 Urea

La urea (del griego *opov*, orina) es un compuesto químico cristalino incoloro (PM 60), es el principal producto terminal del metabolismo proteico en los mamíferos y es excretada en grandes cantidades por la orina. La urea es la forma más eficaz del organismo de deshacerse del amonio, producto tóxico del metabolismo nitrogenado de los aminoácidos que es convertido en el hígado en urea no toxica, y que se excreta en la orina como nitrógeno ureico (Dvorkin et al., 2010). A pesar de que la urea representa la forma mayoritaria de nitrógeno, es considerada un compuesto relativamente inocuo para el organismo en comparación con el amonio, además que es muy soluble en agua. Esta gran solubilidad permite que se filtre totalmente a nivel del glomérulo renal y que se difunda homogéneamente por todo el organismo (Díaz Portillo et al., 1997).

El valor normal de urea en la sangre o uremia es de 10 a 50 mg/dL (Dvorkin et al., 2010). Los niveles plasmáticos de urea dependen principalmente de cuatro factores: la dieta, el metabolismo proteico, la función renal y la función hepática (Díaz Portillo et al., 1997). El cuerpo produce en promedio 25 a 30 gramos de urea al día, sin embargo, esto puede variar en personas que tienen una dieta rica en proteínas (Dvorkin et al., 2010; Hernando et al., 2008). Por lo tanto, el flujo de nitrógeno a través del ciclo de la urea varía con la dieta, cuando la dieta es mayoritariamente proteína, la utilización de los esqueletos carbonados de los aminoácidos como combustible da lugar a la producción elevada de urea a partir del exceso de

grupos amino. De igual manera, en la inanición prolongada, se observa un aumento sustancial en la producción de urea, dado que gran parte de la energía metabólica del organismo, es obtenida por la degradación de proteína muscular.

Estos cambios en la demanda de actividad del ciclo de la urea se consiguen a largo plazo mediante la regulación de las velocidades de síntesis de las cuatro enzimas del ciclo de la urea y de la carbamil fosfato sintetasa I en hígado (Nelson et al., 2014).

De igual manera, la elevación de la urea sérica puede darse por cualquier proceso que ocasione una disminución del filtrado glomerular o del volumen sanguíneo circulante efectivo, esta puede tener dos orígenes, extrarrenal por incremento en la carga proteica, o un origen renal, por disminución del aclaramiento renal de esta sustancia. En el origen extrarrenal podemos mencionar hemorragia digestiva, situaciones que conlleven aun aumento del catabolismo proteico como, politraumatismo, sepsis, fiebre y estrés, el excesivo aporte proteico en la dieta e hiperalimentación (Jiménez et al., 2011). Otra razón por la cual se puede ver afectada la homeostasis de la urea es por el consumo de fármacos que inhiben el metabolismo anabólico, como las tetraciclinas y los glucocorticoides. En cambio, la disminución de la urea puede deberse a una insuficiencia de carga hepática de proteínas por un adieta hipoproteica o enfermedad hepática o a un aumento del aclaramiento renal dado por una hiperhidratación o potomanía, síndrome de secreción inadecuado de vasopresina e inclusive el embarazo por un incremento del filtrado glomerular (Jiménez et al., 2011).

FUNCIONES DE LA UREA

La urea cumple algunas funciones fisiológicas como:

- Inhibir el cotransporte Na-K-2Cl en los eritrocitos humanos, este cotrasporte tiene numerosas funciones vitales, incluida la regulación del volumen celular y del potasio extrarrenal.

- Inhibir el óxido nítrico sintetasa inducible por macrófagos a nivel postranscripcional.
- Ser un precursor de algunos de los compuestos guanidínicos, especialmente el ácido guanidinosuccínico, el cual induce varias alteraciones bioquímicas (Dvorkin et al., 2010).

SÍNTESIS DE UREA

La urea se sintetiza mayoritariamente en el tejido hepático, por un mecanismo cíclico llamado ciclo de la urea, donde intervienen los aminoácidos ornitina y arginina. Esta síntesis tiene lugar a partir del amonio generado en el catabolismo proteico y de la acción de las bacterias intestinales sobre las proteínas de la dieta, al ser retirado de la circulación portal por el hígado. Esta separación es necesaria para impedir la acumulación de amoníaco libre en la sangre, el cual es sumamente tóxico, especialmente para el sistema nervioso central (Díaz Portillo et al., 1997). La urea por sí sola no parece tener un alto grado de toxicidad, ya que, a pesar de su remoción en pacientes con insuficiencia renal, no se muestra mejoría en el pronóstico (Dvorkin et al., 2010).

EXCRECIÓN DEL NITRÓGENO Y CICLO DE LA UREA

Los grupos amino, si no se reutiliza para la síntesis de nuevos aminoácidos u otros productos nitrogenados, se canalizan a un único producto final de excreción. Los animales terrestres necesitan vías para la excreción del nitrógeno que minimicen tanto la toxicidad como la pérdida de agua, la mayoría de los animales terrestres son ureotélicos, es decir, excretan el nitrógeno amínico en forma de urea. En los organismos ureotélicos, el amoníaco depositado en las mitocondrias de los hepatocitos se convierte en urea mediante el ciclo de la urea (**Figura 2**). Esta ruta fue descubierta en 1932 por Hans Krebs y Kurt Henseleit. La producción de urea

tiene lugar casi exclusivamente en el hígado y representa el destino de la mayor parte del amoníaco allí canalizado (Nelson et al., 2014).

La producción de urea se da a partir del amoníaco en cinco pasos enzimáticos como se resumen en la **Tabla 2**, el ciclo de la urea empieza en el interior de las mitocondrias del hígado, si bien tres de los pasos siguientes tienen lugar en el citosol; por tanto, el ciclo abarca dos compartimientos celulares.

El primer grupo amino que entra en el ciclo de la urea proviene del amoníaco de la matriz mitocondrial, como resultado de las múltiples rutas descritas. Parte del amoníaco también llega al hígado vía vena porta a partir del intestino, en donde se produce por oxidación bacteriana de aminoácidos.

Cualquiera que sea su origen, el NH_4 generado en las mitocondrias hepáticas se utiliza inmediatamente junto con el CO_2 (en forma de HCO_3^-) producido por la respiración mitocondrial, generando carbamoil fosfato en la matriz. Esta reacción dependiente de ATP y es catalizada por la carbamoil fosfato sintetasa I, la enzima reguladora. La forma mitocondrial de la enzima es distinta de la forma citosólica (II), que tiene una función diferente en la síntesis de pirimidinas. El carbamoil fosfato, que puede ser considerado como un donador activado del grupo carbamilo, entra ahora en el ciclo de la urea, que consta de cuatro pasos enzimáticos. En primer lugar, el carbamoil fosfato cede su grupo carbamilo a la ornitina para formar citrulina y libera P_i y tiene lugar a través de un intermedio citrullil-AMP. La ornitina desempeña pues un papel similar al del oxalacetato en el ciclo del ácido cítrico, aceptando material en cada vuelta del ciclo. La reacción está catalizada por la ornitina transcarbamilasa, y la citrulina formada pasa de la mitocondria al citosol.

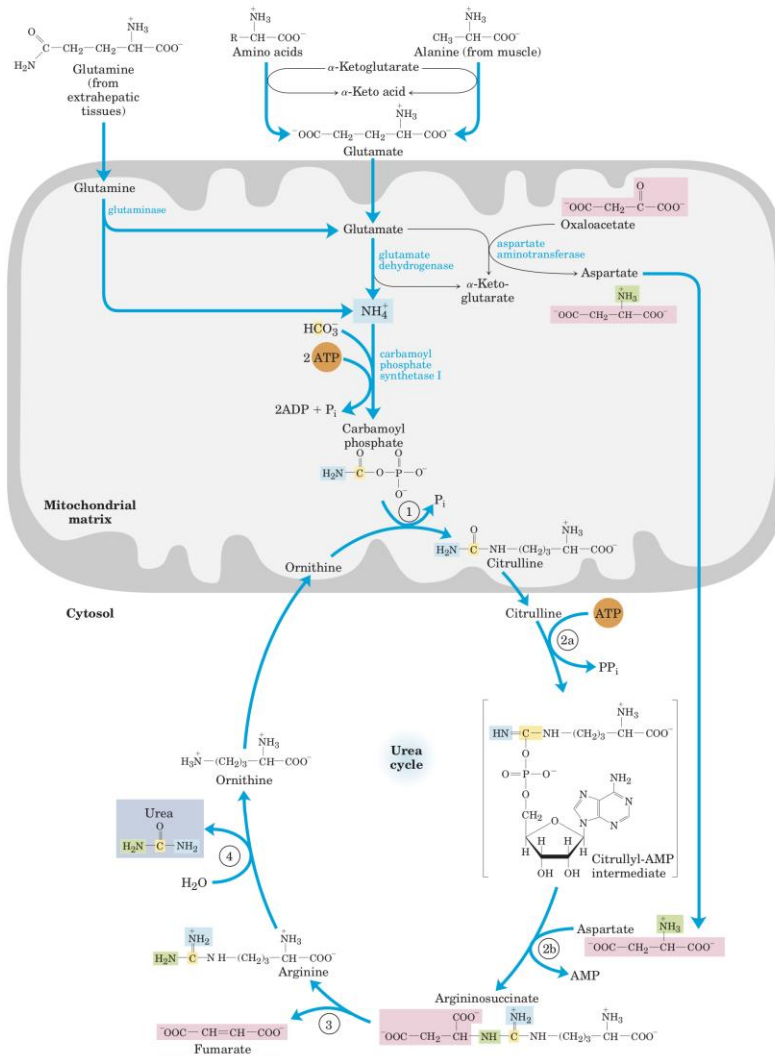


Figura 2. Ciclo de la urea. Las enzimas que catalizan estas reacciones se distribuyen entre la matriz mitocondrial y el citosol. Un grupo amino entra en el ciclo de la urea en forma de carbamil fosfato formado en la matriz; el otro entra como aspartato, formado en la matriz de transaminación del oxalacetato y el glutamato, catalizada por el aspartato aminotransferasa. Este ciclo consta de 4 pasos: 1 Formación de citrulina a partir de ornitina y carbamil fosfato (entrada del primer grupo amino); la citrulina pasa al citosol. 2 formación de argininosuccinato a través de un intermedio citrullil-AMP (entrada del segundo grupo amino). 3 formación de arginina a partir del argininosuccinato; esta reacción libera furamato que entra en el ciclo del ácido cítrico. 4 formación de urea; esta reacción también regenera la ornitina. Tomado de Nelson et al., 2014.

El segundo grupo amino se introduce a partir del aspartato (generado en la mitocondria por transaminación y transportado al citosol) mediante una reacción de condensación entre el grupo amino del aspartato y el grupo ureido (carbonilo) de la citrulina, que forma argininosuccinato. Esta reacción citosólica, catalizada por la argininosuccinato sintetasa, requiere ATP. A continuación, se corta reversiblemente el argininosuccinato por la argininosuccinato liasa, para formar arginina libre y fumarato, que entra en la mitocondria y se une a la reserva de intermedios del ciclo del ácido cítrico. En la última reacción del ciclo de la urea, la enzima citosólica arginasa corta la arginina dando urea y ornitina. La ornitina es transportada a la mitocondria para iniciar otra vuelta del ciclo de la urea (D. L. Nelson et al., 2014).

Tabla 2. Reacciones ciclo de la urea. El ciclo de la urea se lleva a cabo por 5 reacciones enzimáticas de las cuales dos se llevan a cabo en la mitocondria y tres de estas cinco en el citosol. Modificado de Nelson et al., 2014

PASOS	SITIO	REACTIVO	ENZIMA	PRODUCTO
1	MITOCONDRIA	2 ATP + HCO ₃ ⁻ + NH ₄ ⁺	CPS1	carbamoil fosfato + 2ADP + P _i
2	MITOCONDRIA	Carbamoil fosfato + ornitina	OTC	citrulina + P _i
3	CITOSOL	citrulina + aspartato + ATP	ASS	argininosuccinato + AMP + PP _i
4	CITOSOL	Argininosuccinato	ASL	Arg + fumarato
5	CITOSOL	Arg + H ₂ O	ARG1	ornitina + urea

ELIMINACIÓN DE UREA

Después de haber sido sintetizada en el hígado la urea pasa al torrente sanguíneo y de ahí a los riñones, y es excreta por la orina (Nelson et al., 2014), es eliminada por el riñón por un mecanismo de filtración a nivel glomerular. Dada la gran solubilidad de la urea esta filtración es importante, siendo iguales las concentraciones de urea en el filtrado glomerular que en plasma. sin embargo, no toda la urea filtrada a nivel glomerular es eliminada con la orina, tan solo un 30 a un 60 por 100 es eliminada, siendo el resto reabsorbido a nivel tubular. Esta reabsorción no es constante, sino que depende de la orina. La urea se difunde pasivamente, aunque de manera parcial, ya que la membrana tubular no es completamente permeable, y por ello al final del túbulo proximal sólo un 50 por 100 de la urea ha sido reabsorbida (Díaz Portillo et al., 1997). Debido a esta reabsorción tubular, el aclaramiento urinario de la urea infraestima la función renal. En situaciones de reducción de volumen del flujo renal, disminuye la perfusión renal, y aumenta la reabsorción de la urea. Lo que conlleva una elevación de sus niveles plasmáticos produciendo la uremia y una mayor disminución del aclaramiento de urea respecto a la función glomerular (FG) real (Hernando et al., 2008).

Los factores principales que establecen el ritmo de excreción de urea son:

- 1) La concentración de urea en el plasma
- 2) La filtración glomerular

Antes ya se habían mencionado estos dos factores cuando se habló sobre los niveles séricos de la urea, es importante retomarlos ya que estos factores influyen en el aumento y concentración, así como en su eliminación. La carga filtrada de la urea, que penetra en túbulos proximales es igual al producto de la concentración plasmática de urea por la tasa de filtración glomerular, en condiciones de flujo normal, del 100% de la carga filtrada, un 50% se reabsorbe en el túbulo proximal (Dvorkin et al., 2010).

1.3.2 BUN

El BUN mide la cantidad de nitrógeno ureico en la sangre, los niveles normales se encuentran en un rango de 10-20 mg/dL, considerando, así como valores críticos >100 mg/dL los cuales nos indica un deterioro grave de la función renal (Pagana et al., 2008).

El contenido de urea se puede expresar bien como concentración de urea o como concentración de nitrógeno ureico (BUN). Para convertir un valor de BUN a su equivalente en urea, es necesario multiplicarlo por 2.14, factor resultante de la relación de pesos moleculares de la urea y del nitrógeno que contiene (Díaz Portillo et al., 1997).

Los pacientes que tienen niveles elevados de BUN tienen azotemia o son azotémicos (niveles anormalmente altos de compuestos nitrogenados en la sangre). Se habla de dos tipos de azotemia, una prerrenal y postrenal. La azotemia prerrenal se refiere a la elevación del BUN como resultado de condiciones patológicas que afectan la acumulación de nitrógeno ureico antes de que llegue al riñón, en cambio, la azotemia postrenal se refiere a las condiciones patológicas que afectan la acumulación de nitrógeno ureico después de llegar al riñón (Pagana et al., 2008). El BUN está directamente relacionado con la función metabólica del hígado y la función excretora del riñón, por lo tanto, sirve como un índice de la función del hígado y riñón.

Podemos encontrar varios factores que pueden elevar los niveles de BUN entre ellos, dietas altas en proteínas, hemorragias gastrointestinales, hipovolemia, shock, quemaduras, en el embarazo avanzado como resultado del alto metabolismo proteico, Insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio ya que cuando se encuentra la función cardíaca reducida, el flujo sanguíneo renal disminuye. En el catabolismo excesivo de proteínas, en situaciones de inanición también se encuentra aumentado, dado que las proteínas se descomponen en aminoácidos a un ritmo

acelerado por lo tanto la urea se forma a un ritmo mayor y se acumula BUN. Se encuentra elevado también en presencia de una sepsis ya que se reducen el flujo sanguíneo renal y la función renal primaria por lo tanto los niveles de BUN aumentan, de igual manera aumentan los valores , en pacientes deshidratados, en enfermedades renales (por ejemplo, glomerulonefritis, pielonefritis, necrosis tubular aguda, insuficiencia cardiaca), en el consumo de fármacos nefrotóxicos, en la obstrucción ureteral por cálculos, tumores o anomalías congénitas, obstrucción de la vejiga por hipertrofia prostática o cáncer o anomalías congénitas de vejiga / uretra interrumpe el flujo normal de la orina, todo esto causa una excreción reducida y por lo tanto aumentan los niveles de BUN.

Por otro lado, los pacientes sobre hidratados tienden a diluir el BUN y tienen niveles más bajos, también se encuentran niveles bajos en las dietas bajas en proteínas (Pagana et al., 2008), desnutrición, insuficiencia hepática y embarazo (Lamster et al., 2003).

1.3.3 Ácido úrico

El ácido úrico (2,6,8 trioxypurina-C₅H₄N₄O₃) es un compuesto orgánico que es producido endógenamente como un metabolito de purina (Prado de Oliveira et al., 2012), con un peso molecular de 168 Da. (Maiuolo J et al., 2016). Los nucleótidos púricos son degradados primero a xantina e hipoxantina como productos intermedios oxidándose finalmente a ácido úrico por acción de la enzima xantina oxidasa.

La formación del ácido úrico tiene lugar principalmente en el hígado, que al igual que la mucosa intestinal presenta una gran actividad xantina oxidasa, en la mayoría de los animales el ácido úrico formado es degradado por la enzima uricasa la cual no está presente en el hombre, donde el exceso de ácido úrico no puede ser transformado en alantoína la cual tiene una elevada solubilidad, en cambio, la solubilidad del ácido úrico en plasma es de 8.5 mg/dL, (Díaz Portillo et al., 1997).

Así que podemos decir que la solubilidad del ácido úrico en el agua es baja, en los humanos, la concentración promedio de ácido úrico en la sangre está cerca del límite de solubilidad (6.8 mg/dL) (Maiuolo J et al., 2016). Con esta baja solubilidad en agua, así como en plasma, teóricamente alcanzaría la saturación del plasma en la concentración de 6.4 mg/dL, lo que puede no ocurrir ya que su unión a las proteínas proporciona un aumento de solubilidad, mostrando hasta en el plasma hasta un 70% de solubilidad más alta en comparación con su estado libre (Prado de Oliveira et al., 2012), las proteínas fijadoras de ácido úrico en sangre son principalmente la albumina y las alfa-globulinas.

En un pH fisiológico en sangre más del 95 por 100 del ácido úrico se encuentra disociado en forma de urato, ya que la primera constante de disociación del ácido úrico pK es aproximadamente de 5.4 (Díaz Portillo et al., 1997).

El intervalo de referencia normal de ácido úrico en sangre humana es de 1.5 a 6.0 mg/dL en mujeres y de 2.5 a 7.0 mg/dL en hombres, cuando el nivel de ácido úrico es superior a 6,8 mg/dL, los cristales de ácido úrico se forman como urato monosódico. La concentración de ácido úrico puede medirse en suero, plasma, orina y en el aire condensado exhalado (Maiuolo J et al., 2016).

Dentro de la homeostasis fisiológica de la uricemia, puede haber muchos factores que pueden llegar a influir en, por ejemplo, la insulina y producción de leptina, ambos reducen la excreción de ácido úrico (Prado de Oliveira et al., 2012). El aumento del ácido úrico se observa en individuos con resistencia a la insulina, probablemente porque la hiperinsulinemia causaría una menor excreción renal del ácido úrico (Facchini et al., 1991).

Además, la insulina podría actuar indirectamente sobre el ácido úrico, ya que existe una asociación entre la hiperinsulinemia y la hipertrigliceridemia, de igual forma, diversos estudios muestran que las altas concentraciones de triglicéridos en plasma están relacionadas con la hiperuricemia (Jesper O Clausen et al., 1998). Hay algunas explicaciones para tal relación, y una de ellas es que durante la síntesis de triglicéridos (TG) habría una mayor necesidad de NADPH, la síntesis de ácidos

grasos (triglicéridos) en el hígado se asocia con la síntesis de novo de la purina, acelerando la producción de ácido úrico.

Las enfermedades acompañadas de un gran agotamiento celular, como la leucemia, la leucocitosis y las distrofias pueden aumentar el suministro de ácidos nucleicos al hígado y dar como resultado una mayor producción de ácido úrico. Por lo tanto, las enfermedades resultantes de errores metabólicos de purina innata también pueden resultar en hiperuricemia. A su vez, con la edad, aumentan las concentraciones ácido úrico plasmático; así como, en mujeres posmenopáusicas. Además, el consumo de algunos fármacos está asociado con el aumento del ácido úrico sérico (ciclosporina, etambutol, pirazinamida, quimioterapia citotóxica).

La producción de ácido úrico está dada por la producción hepática, que recibe proteínas precursoras tanto endógenas (nucleoproteínas) como exógenas (dietéticas), aun así, el papel desempeñado por la dieta en la hiperuricemia aún no está del todo claro. La dieta humana es muy pobre en urato, se ha reportado que una dieta rica en purinas sería responsable de un aumento solo en 1 a 2 mg / dL de ácido úrico (Prado de Oliveira et al., 2012). En el alcoholismo se ha observado una elevación del ácido úrico ya que el consumo de alcohol provoca la descomposición acelerada del ATP en el hígado, lo que aumenta su producción, así mismo, la acidosis crónica por ingestión excesiva de alcohol disminuye la secreción tubular renal de ácido úrico en la orina, por lo tanto, ambos conducen a hiperuricemia (Pagana et al., 2008).

Por otro lado, los niveles de Ácido Úrico se han visto disminuidos en mujeres en edad fértil (Prado de Oliveira et al., 2012), así como, en el consumo de ciertos fármacos como benzbromarona, losartan, probenecid, sulfipirazona, esto se da principalmente por la inhibición de un transportador de aniones específico (URAT1), responsable de la reabsorción de ácido úrico renal, que explica el efecto uricosúrico de estas drogas (Prado de Oliveira et al., 2012). A su vez, se ha informado que tres transportadores de uratos, URAT1 / SLC22A12, GLUT9 / SLC2A9 y ABCG2 / BCRP,

desempeñan un papel importante en la regulación del ácido úrico en suero (Maiuolo J. et al., 2016).

La poza de ácido úrico se ha definido como la cantidad de ácido úrico existente en el organismo en un momento dado, siendo la uricemia un reflejo directo de la concentración de este en el medio extracelular (**Figura 3**). En personas sanas la poza de ácido úrico viene a suponer unos 1,200 mg. De los cuales 750 mg (62.5 por 100) se transforman diariamente, procediendo 425 mg de fuentes endógenas y los restantes 325 mg de fuentes exógenas principalmente de la alimentación, estos datos indican que diariamente se renuevan de 2/3 a 3/4 partes de la poza de ácido úrico. Por lo tanto, la uricemia es un parámetro que viene condicionado por el balance entre la producción y la eliminación de uratos (Díaz Portillo et al., 1997).



Figura 3. Poza de ácido úrico. Resumiendo, podemos decir que los cuatro parámetros reguladores de la uricemia se encuentran en un equilibrio dinámico. Modificado de Díaz Portillo et al., 1997.

Esta salida de ácido úrico de la poza está controlada principalmente por los riñones y por los factores que forman la orina, el flujo plasmático renal, la filtración glomerular y el intercambio tubular (Prado de Oliveira et al., 2012). Dicho esto, la hiperuricemia ocurre como resultado del aumento de la producción de ácido úrico, la alteración de la excreción renal de ácido úrico o una combinación de ambos es un factor de riesgo clave para el desarrollo de gota, disfunción renal, hipertensión,

hiperlipidemia, diabetes y obesidad. Este alto nivel de ácido úrico en la sangre, provoca la deposición de cristales de urato en las articulaciones y los riñones. En general, la hiperuricemia en adultos se define como una concentración de ácido úrico en sangre superior a 7 mg/dL en hombres y 6 mg/dL en mujeres (Maiuolo J et al., 2016).

FUNCIONES

Dentro de las funciones atribuidas al ácido úrico, se habla de una acción oxidante, la cual aún no se tiene bien claro si el ácido úrico actúa como un factor oxidante o bien ayuda como una respuesta protectora antioxidante, sin embargo, parece que la elevación aguda es un factor protector, mientras que la elevación crónica es un riesgo de enfermedad (Prado de Oliveira et al., 2012). Dada esta paradoja entre su acción oxidante o antioxidante Hernán Alcaíno y col., nos sugiere circunscribirnos a sus propiedades de temporalidad, físico-químicas, compartimentales y celulares (**Tabla 3**). Por lo tanto, el ácido úrico se considera una especie de oxígeno reactivo fuerte (ROS) y antioxidante y secuestrante de peroxinitrito (Becker et al., 1993).

Aun así, el ácido úrico es un antioxidante celular conocido (Barnes et al., 2009) y la mayoría de los autores no consideran al ácido úrico como un factor de riesgo, si no como un antioxidante, siendo que el ácido úrico contribuye a >50% de la capacidad antioxidante de la sangre, ya que, debido a sus dobles enlaces, el ácido úrico tiene una excelente capacidad antioxidante (Prado de Oliveira et al., 2012). El ácido úrico puede ejercer funciones fundamentales en la curación de los tejidos al iniciar el proceso inflamatorio que es necesario para la reparación de los tejidos, la eliminación de radicales libres de oxígeno y la movilización de células endoteliales progenitoras (Nery et al., 2015), es por esto que en los últimos años se ha cuestionado la opinión de que el ácido úrico provoca enfermedades cardiovasculares y renales a través de la alteración de la integridad y la función endotelial (Iso et al., 2015).

Se ha documentado también su resistencia a los parásitos, dada que la respuesta inmune protectora contra muchos parásitos helmintos depende de las respuestas inmunes de tipo 2. Debido a sus potentes propiedades antioxidantes, el ácido úrico interfiere con la actividad de las lipoxigenasas y sirve como sustrato para la enzima ciclooxigenasa, la cual permite al organismo a producir prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, esto nos muestra la acción directa e indirecta del ácido úrico dada ya sea por la respuesta inmune o por la estimulación de ácidos grasos (Rashika et al., 2017).

Por último, se ha observado que, en niveles plasmáticos bajos de ácido úrico, pueden conducir a la disminución de las moléculas antioxidantes, esto fue evidente en pacientes con esclerosis múltiple. Se cree que los peroxinitritos y ROS son responsables de la degradación de la mielina en la esclerosis múltiple y pueden bloquearse por los niveles elevados de ácido úrico, se apoyan además en el hecho de que los pacientes con gota casi nunca presentan esclerosis múltiple (Hooper et al., 1998).

Tabla 3. Características del ácido úrico en diferentes condiciones moleculares, físico-químicas y celulares. Acciones antioxidantes y pro-oxidante según sus propiedades de temporalidad, físico-químicas, compartimentales y celulares. Modificado de Alcaíno et al., 2011.

VARIABLE	ANTIOXIDANTE	PRO-OXIDANTE
Temporalidad	Aguda Crónica	Crónico
Solubilidad del medio	Hidrosoluble	Liposoluble
Compartimento celular	Extracelular (plasma)	Intracelular (Membrana) Intracelular (citósol) Placa aterosclerótica
Concentración	Baja Normal Alta	Alta
Tipo celular	Eritrocito Endotelio vascular Cardiomiocito	Adipocito Endotelio vascular Cardiomiocito

Un metaanálisis reciente de los datos publicados indicó convincentemente que los pacientes con esclerosis múltiple tenían un nivel más bajo de ácido úrico sérico que los controles sanos, y abogó por el bajo nivel de ácido úrico sérico como posible biomarcador para la esclerosis múltiple, esto en defensa del ácido úrico como potente antioxidante contra enfermedades neurológicas y autoinmunes (Rashika et al., 2017).

METABOLISMO Y BIOSÍNTESIS DE ÁCIDO ÚRICO

La producción de ácido úrico y el metabolismo son procesos complejos que involucran varios factores que regulan la producción hepática, así como renal y excreción intestinal de este compuesto. El ácido úrico es el producto final de un grupo

exógeno de purinas y del metabolismo endógeno de purinas. El grupo exógeno varía significativamente con la dieta, y las proteínas animales contribuyen significativamente a este grupo de purinas. La producción endógena de ácido úrico proviene principalmente del hígado, los intestinos y otros tejidos como los músculos, los riñones y el endotelio vascular (Maiuolo J et al.,2016).

El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas en humanos producido mediante la acción enzimática de la xantino óxidoreductasa (XOR) (**Figura 4**). Esta enzima se descubrió en la leche y, desde un principio, se pensó que podría participar activamente en la producción de especies reactivas del oxígeno (EROS). Existe en dos formas que son convertibles entre sí, la xantino oxidasa (XO) y la xantino deshidrogenasa (XDH). La XO reduce oxígeno molecular, mientras que la XDH reduce tanto oxígeno como el NAD^+ teniendo una gran afinidad por el segundo sustrato. Además, la XDH es más abundante in vivo y puede ser convertida a XO en forma irreversible por una variedad de enzimas tales como tripsina, quimiotripsina y pancreatina.

El hígado y el intestino delgado son las mayores fuentes de XO (Hernán Alcaíno et al., 2011), pero actualmente existe evidencia que tanto el corazón como el endotelio vascular expresan XO (Linder et al., 1999). De hecho, su actividad se ha podido determinar a nivel endotelial humano, denominándose XO extracelular o unida al endotelio (ecXO). La principal acción enzimática de la XO es la conversión catalítica consecutiva de hipoxantina a xantina y luego desde xantina a ácido úrico. Paralelamente, como subproductos de estas reacciones, se forman potentes EROs, moléculas que poseen alta reactividad con otros sustratos, tales como peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y anión superóxido (O_2^-) (Hernán Alcaíno et al., 2011).

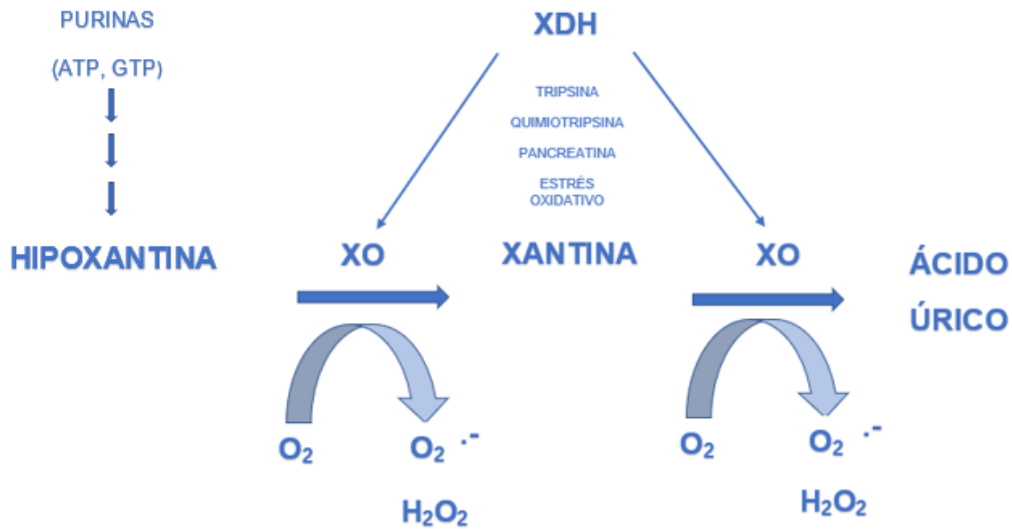


Figura 4. Metabolismo de ácido úrico en humanos. El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas en humanos producido mediante la acción enzimática de la xantina óxidorreductasa (XOR). Modificado de Hernán Alcaíno et al., 2011.

Muchas enzimas están involucradas en la conversión de los dos ácidos nucleicos purínicos, adenina y guanina, en ácido úrico. Inicialmente, el monofosfato de adenosina (AMP) se convierte en inosina a través de dos mecanismos diferentes; primero eliminando un grupo amino por deaminasa para formar inosina monofosfato (IMP) seguido de desfosforilación con nucleotidasa para formar inosina, o eliminando primero un grupo fosfato por nucleotidasa para formar adenosina seguido de desaminación para formar inosina. El monofosfato de guanina (GMP) se convierte en guanosina por nucleotidasa. Los nucleósidos, inosina y guanosina, se convierten adicionalmente en hipoxantina y guanina a base de purina, respectivamente, mediante purina nucleósido fosforilasa (PNP). La hipoxantina se oxida luego para formar xantina por la xantina-oxidasa (XO), y la guanina se deamina para formar xantina por la guanina desaminasa. La xantina se oxida de nuevo por la xantina oxidasa para formar el producto final, el ácido úrico. En la **Figura 5** se muestra la ruta enzimática para la degradación de las purinas (Maiuolo J et al., 2016).

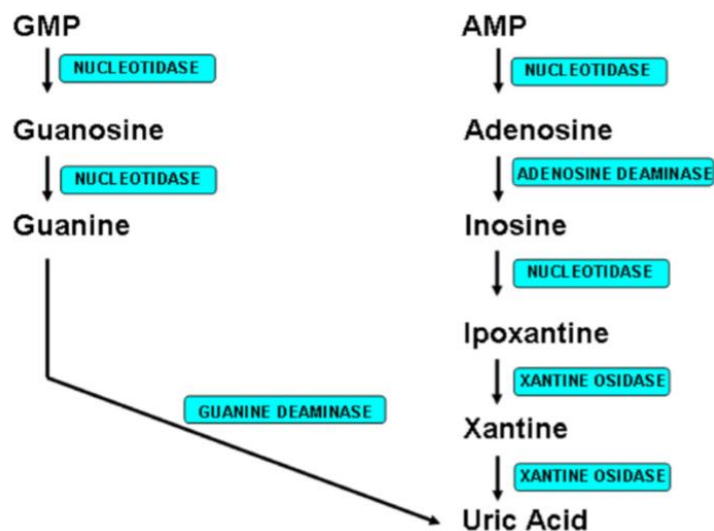


Figura 5. Degradación enzimática de las purinas en humanos. En este esquema se sintetiza las diferentes enzimas que actúan en el proceso de la degradación de las purinas para obtener como producto final el ácido úrico. Tomado de: Maiuolo J et al., 2016.

EXCRECIÓN

Los humanos poseen niveles más altos de ácido úrico que la mayoría de los otros mamíferos, pues estos últimos poseen una enzima llamada uricasa o urato oxidasa que metaboliza al ácido úrico circulante, produciendo alantoína que finalmente se elimina por la orina, ya se mencionó anteriormente que el hombre carece de esta enzima (Hernán Alcaíno et al., 2011) Normalmente, la mayor parte de la eliminación diaria de ácido úrico se produce a través de los riñones. La producción y el catabolismo de las purinas son relativamente constantes entre 300 y 400 mg por día (Maiuolo J. et al., 2016). Generalmente dos tercios a tres de los uratos producidos se eliminan por la vía renal, mientras que la mayoría de la porción residual se excreta por la ruta intestinal. Se ha sugerido un modelo de cuatro componentes (**Figura 6**), en el que la filtración glomerular, la reabsorción tubular, la secreción y la reabsorción post secreción desempeñan un papel importante en el control renal de las concentraciones de ácido úrico plasmático y urinario (Harrison et al., 2005).

Esto quiere decir que casi todo el ácido úrico se filtra de los glomérulos, mientras que la reabsorción y la secreción post-glomerular regulan la cantidad de excreción de ácido úrico. Sin embargo, la excreción de ácido úrico puede verse afectada por la enfermedad renal, lo que lleva a hiperuricemia (Maiuolo J. et al., 2016), o bien pueden presentarse varios factores que pueden aumentar la excreción urinaria de ácido úrico como la expansión del volumen extracelular e inhibición de la resorción tubular (Prado de Oliveira et al., 2012).

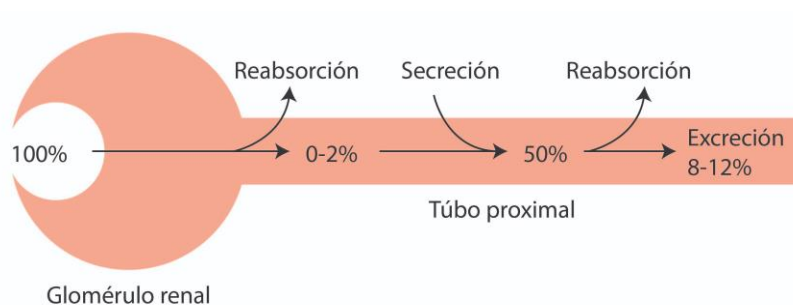


Figura 6. Representación esquemática de los procesos implicados en el manejo del ácido úrico en riñón. Los porcentajes de uratos filtrados por cada componente están indicados. Modificado de Harrison et al., 2005.

1.3.4. CREATININA

La creatinina (2-amino-1.5-dihidro-1metil-4H-imidazol-4-1), es una pequeña molécula cuyo peso molecular es de 113 Da, la cual no se liga a proteínas séricas y proviene del metabolismo de la creatina y la fosfocreatina en el musculo esquelético (Prié et al., 2006).

METABOLISMO

Los aminoácidos glicina, arginina y metionina forman en el hígado la creatina, que después gracias a la fosforilación forma fosfocreatina, esta fosfocreatina circula por la sangre hacia el músculo y cerebro. Una vez llegada al músculo la fosfocreatina es acumulada y sirve como un depósito de energía, después la fosfocreatina se desfosforila y se convierte nuevamente en creatina, la cual por deshidratación da como último producto la creatinina normal (J. Díaz Portillo et al., 1997), ya que la creatinina no puede ser fosforilada, esta pasa directamente a la sangre. Cabe mencionar que la reacción que se da en el fosfato de creatina y la creatina es una reacción colateral no enzimática (Koolman et al., 2012).

Por lo tanto, se puede decir que la creatinina es un producto de degradación del fosfato de creatina que se encuentra en músculo (Shivaraj Gowda et al., 2010), que se forma endógenamente en el metabolismo muscular normal (Díaz Portillo et al., 1997). Se produce a un ritmo constante por parte del cuerpo en función de la masa muscular (Shivaraj Gowda et al., 2010), en adultos, el rango de concentración plasmática normal de creatinina es de 0.8 a 1.3 mg/dL en hombres y de 0.6 a 1.0 mg/dL mujeres, las mujeres tienen una masa muscular más pequeña, por lo tanto, una tasa menor de producción de creatinina (Denker et al., 2007).

FUNCIONES

La creatinina ayuda a la regeneración de la masa muscular activándola, comúnmente se usa como medida de la función renal (Shivaraj Gowda et al., 2010). De hecho, es considerada como el mejor parámetro bioquímico sanguíneo de la función renal normal (Díaz Portillo et al., 1997), por lo tanto, el diagnóstico de insuficiencia renal generalmente se sospecha cuando la creatinina sérica es mayor que el límite superior del intervalo "normal" (Shivaraj Gowda et al., 2010). En principio cuanto mayor es el descenso de la función renal, mayor será el valor de la creatinina sérica. Se ha visto que un nivel de creatinina próximo al límite superior de la

normalidad indica únicamente que el paciente debe tener aun un filtrado glomerular y un rendimiento renal de por lo menos el 50 por 100 del normal (Díaz Portillo et al., 1997). Dicho lo anterior, el aumento de creatinina sérica siempre se relaciona con enfermedades que afectan la función renal como glomerulonefritis, pielonefritis, necrosis tubular aguda, obstrucción de las vías urinarias, disminución del flujo sanguíneo renal por ejemplo shock, deshidratación, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, nefropatía diabética, nefritis (Pagana et al., 2008).

De igual manera los valores de creatinina pueden verse alterados en otras situaciones, se observan valores elevados en el aumento de creatinincinasa (CK) dada por traumatismos masivos, enfermedades musculares degenerativas (Jiménez et al., 2011), distrofia muscular, anemia, leucemia, en el Hipertiroidismo (Shivraj Gowda et al., 2010), también se eleva con la rabdomiólisis ya que al haber una lesión a nivel del músculo esquelético se libera mioglobina en el torrente sanguíneo y con esto los niveles de creatinina aumentan. La acromegalia y gigantismo, están también asociadas con un aumento de la masa muscular, lo que hace que el nivel de creatinina "normal" sea alto (Pagana et al., 2008). Se ha demostrado que la ingesta de creatina influye en los depósitos de creatina, así como en la excreción de esta, independientemente del balance nitrogenado y de la masa muscular. Estudios que suplementan la dieta con 1 g de creatina pura encuentran incrementos en la excreción de creatinina de hasta el 25% (Cabrera et al., 2012).

En cambio, la disminución de la creatinina generalmente ocurre en situaciones que conllevan a esta situación, por ejemplo, en personas de pequeña estatura, producción disminuida por una enfermedad hepática grave, en dietas hipoproteicas (Jiménez et al., 2011), debilitamiento y disminución de la masa muscular como por ejemplo en una distrofia muscular, miastenia gravis, etc. (Pagana et al., 2008).

EXCRECIÓN Y ELIMINACIÓN

La creatinina es filtrada por los glomérulos, y esta no se reabsorbe en circunstancias normales (Díaz Portillo et al., 1997), y se elimina casi en su totalidad por el riñón (Jiménez et al., 2011). Es excretada con la orina cerca de 15 mg/kg del peso corporal por día (Koolman et al., 2012).

1.4. Relación de los marcadores renales con el estado de salud bucal

Existe un nuevo enfoque en la investigación bucal, el cual ya no se centra solo en la cavidad oral con un conjunto separado del organismo. A través de los años se han reportado infinidad de correlaciones tanto en el estado de salud bucal y enfermedades sistémicas, así como en la homeostasia de todo el organismo. Los marcadores renales que se han revisado en este trabajo, son considerados en su mayoría grandes productores de álcali, por lo cual, han sido de gran interés en el inicio, desarrollo y posibles tratamientos para las diversas patologías orales.

1.4.1 Estado de salud bucal y urea

Las nuevas investigaciones sobre la caries se basan en el hecho de la generación de álcali a partir de sustratos salivales, es así, como se ha descrito que la urea puede desempeñar un papel importante en el pH de la biopelícula, la homeostasis y la inhibición de la caries dental (Gordan et al., 2010; Reyes et al., 2014). La generación de álcali en la placa dental y la saliva por la hidrólisis de la urea ha sido reconocida como una de las más importantes (Reyes et al., 2014; Clancy et al., 2000; Nascimento et al., 2009).

Recordemos que las fases de desmineralización están seguidas por períodos de alcalinización, que promueven la remineralización y restablecen la integridad del esmalte. Estas fases de alcalinización son primariamente, pero no exclusivamente, atribuibles a la difusión de ácidos de las biopelículas, el bicarbonato salival, los

péptidos salivales y las células bacterianas, y el metabolismo bacteriano de la urea (Burne et al., 2000). La urea se encuentra naturalmente en la cavidad oral en todas las secreciones salivales en concentraciones que se aproximan a las del suero (es decir, 1-10 mM) en individuos sanos (Gordan et al., 2010; Reyes et al., 2012; Reyes et al., 2014; Burne et al., 2000).

La urea se hidroliza rápidamente a amoníaco y CO₂ mediante ureas bacterianas, que se producen mediante un subconjunto discreto de bacterias orales, que incluyen *S. salivarius*, *Actinomyces naeslundii* y *hemofili oral* (Burne et al., 2000; Nascimento et al., 2009; Reyes et al., 2012; Gordan et al., 2010). El amonio generado desde la urealisis puede llegar a conducir al aumento considerable del pH en la placa a pesar de una dieta rica en carbohidratos (Reyes et al., 2012; Kleinberg et al., 1961; Gordan et al., 2010; Clancy et al., 1997). Reyes y colaboradores observaron una asociación entre sujetos libres de caries y una mayor generación de amoníaco, tanto en la placa microbiana como en la saliva a partir de urea, lo que sugieren es que la urea puede inhibir el desarrollo de un microbiota patógeno en un entorno ácido (Reyes et al., 2014).

De forma similar, la evidencia indirecta de que el metabolismo oral de la urea puede mejorar la resistencia a la caries se muestra en diversos estudios clínicos donde se han reportado que a concentraciones más altas de urea salival en pacientes con insuficiencia renal crónica, que tienen niveles de urea salival entre 25 y 50 veces más altos que en los controles sanos, mostraron notablemente niveles muy bajos de incidencia de caries dental a pesar de una dieta predominantemente con carbohidratos (Burne et al., 2000; Reyes et al., 2014; Clancy et al., 1997; Nascimento et al., 2009; Salako et al., 1989; Gordan et al., 2010). Por lo tanto, el amoníaco producido a partir de urea podría ser un importante factor de inhibición endógena de la caries en el desarrollo de la caries dental mediante la neutralización de ácidos y la estabilización de la microbiota acidógena (Reyes et al., 2014; Burne et al., 2000; Nascimento et al., 2009; Gordan et al., 2010).

Se ha concluido que pequeñas diferencias en la concentración de urea y en la cantidad de enzima ureasa pueden afectar inhibiendo significativamente el inicio y el progreso de la caries dental (Gordan et al., 2010; Chen et al., 2000; Reyes et al., 2012). El motivo de la baja actividad en la producción de álcali en individuos con caries activas puede estar relacionado con la falta de urea como sustrato, generando así, un menor número de organismos productores de ureasa y, por lo tanto, menor actividad de la ureasa (Gordan et al., 2010; Reyes et al., 2012).

Por otro lado, Wang y colaboradores reportaron que enjuagues que contenían urea puede contrarrestar efectivamente la caída del pH después de la administración de sacarosa, estos resultados sugieren fuertemente que el uso regular de enjuague con urea de baja concentración después del consumo de carbohidratos puede ayudar a prevenir la caries. (Wang et al., 2015). La urea generalmente no se encuentra en grandes cantidades en la placa dental, ya que se hidroliza rápidamente por los niveles relativamente altos de ureasa presentes en las muestras de placa y saliva (Gordan et al., 2010; Reyes et al., 2012).

1.4.2. Estado de salud bucal y BUN

No se cuenta con mucha información acerca de la relación de BUN con el estado de salud bucal, sin embargo Luke R. y colaboradores reportaron en un estudio donde midieron los niveles de BUN en saliva que las cantidades de BUN fueron significativamente más altas en el grupo de periodontitis crónica en comparación con el grupo de gingivitis y controles, así como, hallazgos de Nomura y colaboradores demostraron que hubo un aumento en la sensibilidad y especificidad de BUN en pacientes con periodontitis crónica, lo que indica que BUN puede ser un candidato para screening periodontitis (Luke R. et al., 2015).

1.4.3 Estado de salud bucal y ácido úrico

A pesar de la paradoja entre su acción oxidante o antioxidante, en diversos estudios se ha señalado al ácido úrico como el principal antioxidante en saliva, atribuyéndole aproximadamente el 70% de la capacidad antioxidante salival total (Chapple et al., 1996; Mathur et al., 2013; Novaković et al., 2013). El interés sobre la función que ejerce el ácido úrico sobre la salud bucal se ha estudiado desde la degradación misma de la purina. Uno de los resultados más llamativos fue la regulación positiva de inosina, hipoxantina, xantina, guanosina y guanina en los sitios de la enfermedad, que indicaba un flujo metabólico acelerado de la vía de degradación de la purina (Barnes et al., 2009). La vía de degradación de la purina, representa una importante fuente bioquímica para la producción de ROS, se acelera significativamente en los sitios periodontales (Barnes et al., 2009; Meenakshi Sreeram et al., 2015).

Es probable que, en las enfermedades periodontales, la hiperactividad de la vía de degradación de la purina en el tejido conjuntivo del huésped produzca un exceso de producción de ROS más allá de sus propias capacidades antioxidantes (Barnes et al., 2009). Esto sugiere que el estrés oxidativo inducido por la enfermedad periodontal y la inflamación están mediados por esta vía.

Por el contrario, el nivel de ácido úrico, el producto final de esta vía, disminuyó en los sitios de la enfermedad (Barnes et al., 2009). Las personas con una defensa antioxidante débil pueden tener un nivel más bajo de enzimas antioxidantes que las hace más susceptibles a las infecciones, esto puede explicar la disminución de ácido úrico en sitios donde se localizaba la enfermedad periodontal. Esto coincide con los resultados obtenidos por Meenakshi Sreeram y colaboradores, donde se encontró que los controles tenían concentraciones significativamente más altas de ácido úrico (Meenakshi Sreeram et al., 2015).

Diversos estudios han reportado de igual manera que los niveles de ácido úrico fueron significativamente bajos en los pacientes con más pérdida de inserción periodontal en comparación con los grupos clínicamente sanos y con gingivitis (Mathur et al.,2013). De igual manera se informa una disminución en los niveles de ácido úrico salival en los grupos que presentan gingivitis y periodontitis en comparación con los grupos controles (Moore et al.,1994; Chandra et al., 2007; Diab-Ladki, et al., 2003; Novaković et al., 2013). Mathur y colaboradores reportaron una ligera disminución en la concentración de ácido úrico, en la saliva con el aumento de la gravedad de la enfermedad periodontal esto sugiere que los niveles de ácido úrico también varían de acuerdo con la gravedad de la enfermedad periodontal (Mathur et al., 2013).

Al realizar un estudio, donde el objetivo fue investigar el efecto de la terapia antioxidante en la progresión de la enfermedad periodontal como monoterapia y/o como un complemento al desbridamiento no quirúrgico. Hubo una reducción en la inflamación periodontal con un aumento en los niveles de ácido úrico salival observados en los subgrupos tratados con antioxidantes en los grupos de gingivitis y periodontitis (Mathur et al., 2013).

1.4.4 Estado de salud bucal y creatinina

De igual manera que BUN, no se ha reportado suficiente información sobre creatinina y enfermedades relacionadas a la cavidad bucal, sin embargo, Kang y colaboradores reportaron haber encontrado valores de creatinina más altos en sujetos con periodontitis que en comparación con aquellos sin periodontitis, esto para ambos sexos, Por lo tanto, sugieren que los participantes con periodontitis deben vigilarse estrechamente para detectar aumentos en creatinina, que a su vez puede funcionar como un marcador temprano de lesión renal (Kang et al., 2017).

2. JUSTIFICACIÓN

La atención al estado de salud bucal en la población generalmente se da cuando las afecciones ya se encuentran en una etapa avanzada; en cualquiera de sus manifestaciones patológicas. Sin embargo, hasta el momento es muy escasa la información acerca del estado de salud bucal en relación a las variables circulantes metabólicas más comunes como son los marcadores de función renal. El llevar a cabo este proyecto podría permitir la identificación de pacientes con susceptibilidad a un deterioro de su salud bucal, en base a los niveles detectados en los marcadores circulantes. Esto podría proveer el fundamento de nuevos abordajes terapéuticos en el manejo y el mantenimiento de la salud bucal.

3. HIPÓTESIS

Existe una asociación entre el estado de salud bucal con los niveles circulantes de marcadores asociados a función renal.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar la posible asociación entre el estado de salud bucal con los niveles circulantes de marcadores asociados a función renal.

4.2 Objetivos específicos

1. Determinar el estado de salud bucal.
2. Cuantificar los niveles circulantes de marcadores asociados a función renal.
3. Determinar la posible asociación entre el estado de salud bucal y los niveles circulantes de marcadores asociados a la función renal.

5. METODOLOGÍA

5.1 Sujetos

Cálculo de la muestra:

La n calculada es de 500 sujetos, según la fórmula de cálculo para estudios transversales (OpenEpi; Kelsey et al.) con los siguientes parámetros:

- Nivel de significancia: 95%
- Poder calculado: 99%
- No expuestos con el resultado: 40%
- Expuestos con el resultado: 60%
- OR: 1.5

El muestreo se realizó en la empresa ElicaMex ubicada en el Parque Industrial Querétaro, participaron en el estudio un total de 517 sujetos, de los cuales solo se les tomó muestra de sangre a 515 (debido a que no 2 no se presentaron el día de la toma de muestra), de éstas, solo se analizaron 510 químicas sanguíneas (debido a problemas con la flebotomía). Solamente 500 completaron todo el estudio, de estos se incluirán en el estudio 491, dados los criterios de eliminación (**Figura 7**).

5.2. Diseño del estudio

En este proyecto se pretendió tener la mayor cantidad de sujetos posible. Para la realización del estudio se aceptaron a todos los trabajadores que desearan participar en el estudio como un acuerdo con la empresa, posteriormente se aplicaron los criterios de inclusión, exclusión, así como de eliminación ya establecidos en el protocolo (**Tabla 4**). Se trató de un estudio observacional, transversal, de tipo poblacional y de asociación. Esto con el fin de analizar el estado de salud bucal en cualquiera de sus estadios, lo cual nos permitirá tener una asociación más objetiva

y exacta sobre la posible relación entre el estado de salud bucal con los niveles circulantes de marcadores asociados al metabolismo

Tabla 4. Total de muestras obtenidas y relación según los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Dentro de los criterios de exclusión y eliminación, 9 sujetos se presentaron con tratamiento de ortodoncia y 13 sujetos que no completaron el estudio por diversas razones.

TOTAL DE PARTICIPANTES	SUJETOS BAJO CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	MUESTRAS DENTRO DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN
517	26	491

5.3 Logística y organización del muestreo

Se trabajo en conjunto con el departamento de Recursos Humanos de la empresa, se realizaron trípticos informativos, en el cual se dio toda la información necesaria, así como el uso de carteles informativos en zonas estratégicas de la empresa; invitando a los trabajadores a participar de manera libre y voluntaria en el estudio.

5.4 Recolección de muestras, anamnesis y exploración clínica oral

El muestreo se llevó a cabo dentro de las instalaciones de la empresa. Para la toma de sangre se adecuo un espacio para dos estaciones de toma de sangre. La anamnesis, revisión estomatológica, toma de presión arterial, así como la bioimpedancia se realizaron en la enfermería. A cada sujeto se le proporciono una historia clínica, la cual se le entregaba dos días antes del día que se le había programado su cita para su llenado. La revisión estomatológica comprendió llenado de

odontograma para análisis de CPO-D, esquema para sondeo periodontal Community periodontal index of treatment needs: CPITN o Índice Periodontal de la Comunidad (IPC) e índice de placa dentobacteriana I.P.D.B. Todo en formato impreso.

El muestreo comenzó el 7 de agosto y concluyó el 21 de septiembre de 2017 (**Tabla 5**), dando un total de 30 días de trabajo (excluyendo los días que por alguna razón ajena a nosotros no se pudo realizar muestreo y fines de semana). La primera semana del 7 al 11 participaron solamente los empleados, la jornada de trabajo comenzó a las 8:00 a.m. de la mañana. En esta primera semana se les realizó la toma de muestra sanguínea, toma de presión arterial, anamnesis, así como la bioimpedancia y del 14 al 18 de agosto a estos mismos empleados se les realizó la revisión estomatológica y anamnesis completa.

Posteriormente el 21 de agosto al 21 de septiembre se continuo con los operarios, con los cuales tuvimos que cambiar la logística, por cuestiones de tiempos de trabajo de los propios operarios. La jornada de trabajo con los operarios comenzaba a las 6:45 a.m. y se les realizó todo el estudio el mismo día.

Tabla 5. Reporte de actividades. Se muestran los días en los que se llevó a cabo el muestreo, así como las actividades llevadas a cabo durante este.

SEMANA	HORARIO ENTRADA	HORARIO SALIDA	ACTIVIDAD	SUJETOS
7- 11 DE AGOSTO EMPLEADOS	8:00 a.m.	11:00 a.m.	-TOMA DE SANGRE -TOMA DE PRESIÓN SANGUÍNEA -PESAJE TANITA	124
14- 18 DE AGOSTO EMPLEADOS	8:00 a.m.	13:00 p.m.	REVISIÓN DENTAL Y ANAMNESIS	115
21-25 DE AGOSTO PERSONAL DE PLANTA	6:45 a.m.	12:00 p.m.	-TOMA DE SANGRE -TOMA DE PRESIÓN -PESAJE TANITA -REVISIÓN DENTAL -ANAMNESIS	119
28 AGOSTO – 1 SEPTIEMBRE PERSONAL DE PLANTA	6:45 a.m.	12:00 p.m.	-TOMA DE SANGRE -TOMA DE PRESIÓN -PESAJE TANITA -REVISIÓN DENTAL -ANAMNESIS	113
4 – 7 SEPTIEMBRE PERSONAL DE PLANTA	6:45 a.m.	12:00 p.m.	-TOMA DE SANGRE -TOMA DE PRESIÓN -PESAJE TANITA -REVISIÓN DENTAL -ANAMNESIS	63
12 – 14 SEPTIEMBRE PERSONAL DE PLANTA	6:45 a.m.	12:00 p.m.	- TOMA DE SANGRE -TOMA DE PRESIÓN -PESAJE TANITA -REVISIÓN DENTAL -ANAMNESIS	55
19- 21 SEPTIEMBRE PERSONAL DE PLANTA	6:45 a.m.	12:00 p.m.	-TOMA DE SANGRE -TOMA DE PRESIÓN -PESAJE TANITA -REVISIÓN DENTAL -ANAMNESIS	43

La toma de sangre se realizó a partir de las 8:00 a.m. a los empleados y a partir de las 6:45 en el caso de los operarios. Se les pidió acudir en ayuno, se les tomó muestra de sangre venosa de la fosa cubital de cualquiera de los dos brazos. Se recolectaron en tubos vacutainer, dos con tapa amarilla y uno de tapa lila, cada uno de 5 a 6 mL aproximadamente.

Los tubos de tapa amarilla se centrifugaron de 2,500-3,000 rpm durante diez minutos y se procedió a hacer las alícuotas con el suero resultante. Tanto las alícuotas como el tubo lila se almacenaron a -20°C.

En las muestras de sangre total se hicieron las siguientes determinaciones:

- ÁCIDO ÚRICO
- BUN
- UREA
- CREATININA

Estas mediciones se realizaron por medio del A-15 en la unidad de análisis clínicos de la Facultad de Química.

5.5 Criterios de inclusión

- Sujetos que hayan firmado el consentimiento informado.
- Sujetos que cumplan con todo el estudio completo.

5.6 Criterios de exclusión

- Que se encuentren bajo tratamiento periodontal en cualquiera de sus fases: inicial, quirúrgico o de mantenimiento.
- Sujetos bajo tratamiento de ortopedia funcional u ortodóntico.
- Sujetos con presencia de ≤ 19 O.D. o con pérdida total de O. D.

5.7 Criterios de eliminación

- Sujetos de los que no se tenga la historia clínica y evaluaciones incompletas y que deseen abandonar el estudio.

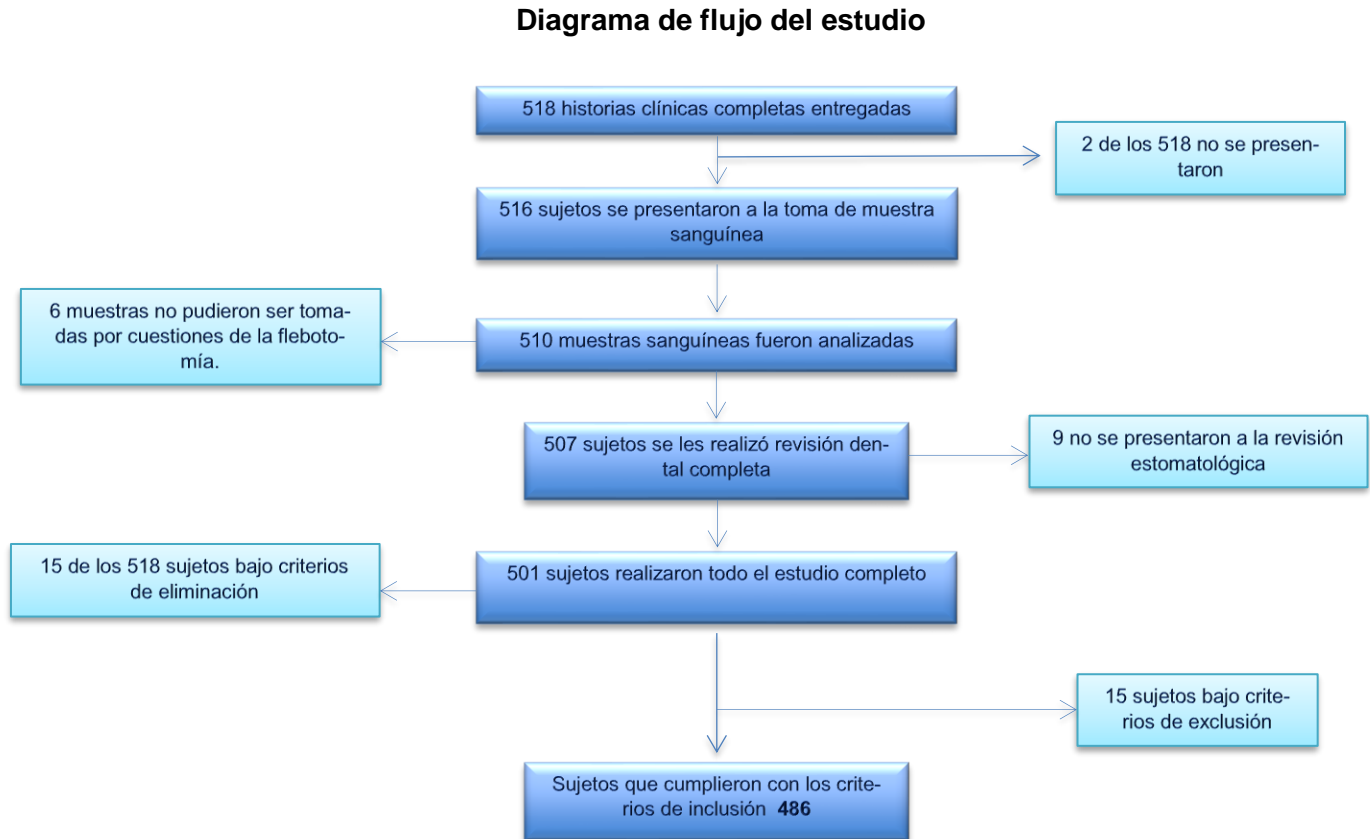


Figura 7. Diagrama de flujo, total de muestras obtenidas y relación según los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Dentro de los criterios de exclusión y eliminación, 9 sujetos se presentaron con tratamiento de ortodoncia y 1 sujeto con prótesis total, 16 sujetos no completaron el estudio por diversas razones. En total 486 sujetos cumplieron con los criterios de inclusión.

6 RESULTADOS

De todos los resultados obtenidos y analizados (n= 486 sujetos), cabe destacar lo siguiente:

UREA

1. Se encontró una correlación negativa significativa entre los niveles circulantes de urea y caries activa (CC -0.102, valor de p (unilateral) 0.012, n=486; **Figura 8**).

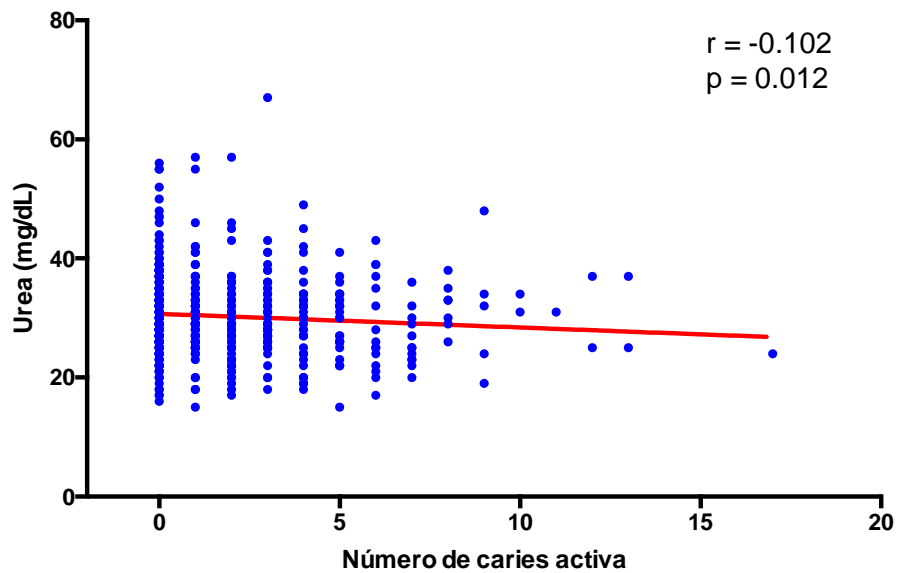


Figura 8. Niveles de urea circulante en relación con el número de caries activa. Se realizó una correlación bivariada (CC -0.102, valor de p (unilateral) 0.012, n=486, Spearman).

2. Se corroboró esta relación negativa significativa entre el número de individuos sin caries, comparados con los individuos que presentaron 1 o más caries activas, al analizar los niveles circulantes de urea ($p = 0.005$, n= 486 sujetos; **Figura 9**).

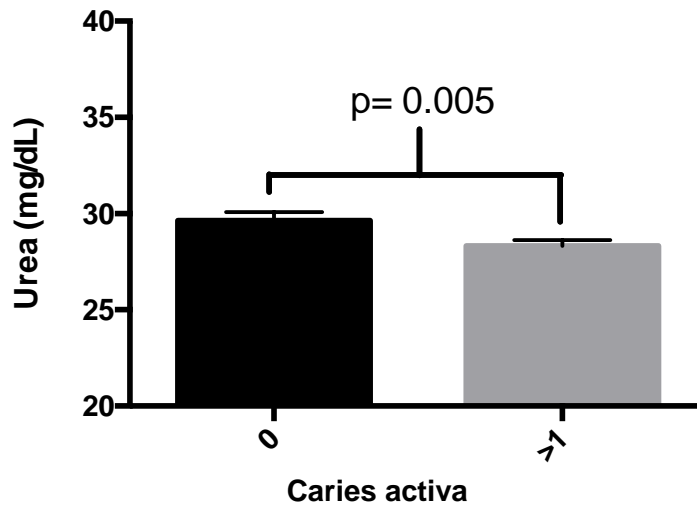


Figura 9. Niveles de urea circulante en relación la ausencia (0) y presencia de una o más caries (≥ 1) activas. Se utilizó una prueba de Mann-Whitney se muestra el promedio \pm SE $p= 0.005$, $n= 486$ sujetos).

3. En una correlación parcial entre caries activa y cantidad de cálculo, utilizando como variable de control urea, observamos que se mantiene una correlación negativa significativa ($p= 0.003$), en cambio al realizar la correlación parcial entre número de caries activa y urea, controlando por cantidad de cálculo, observamos que se pierde la correlación negativa significativa ($p= 0.066$), a diferencia de lo encontrado en la correlación bivariada entre caries activa y urea, que si recordamos, obtuvimos una correlación negativa significativa ($p= 0.012$) (**Tabla 6**). Esto sugiere que el cálculo ejerce un efecto significativo entre la relación de urea y caries activa.

Tabla 6. Sumario de correlaciones.

CORRELACIÓN		VARIABLE DE CONTROL	VALOR r	VALOR p
CANTIDAD DE CÁLCULO	#CARIES ACTIVA	UREA	-0.125	0.003
UREA	#CARIES ACTIVA	CANTIDAD DE CÁLCULO	-0.069	0.066

4. En un análisis de correlación bivariada (Spearman) se obtuvo una correlación positiva entre los niveles circulantes de urea y la presencia de cálculo dental (CC 0.110, valor de p (unilateral) de 0.008, n=486).
5. Al analizar por este mismo método de correlación bivariada (Spearman) la correlación entre los niveles circulantes de urea y el número de O.D. presentes encontramos una correlación negativa significativa (CC -0.093, valor de p (unilateral) 0.021, n=486).
6. Se analizó el nivel circulante de urea en relación con la presencia de periodontitis con dos diferentes índices periodontales, OMS y Macedo, donde se encontró una relación positiva significativa entre el número de individuos con presencia de periodontitis, comparados con los individuos que no presentaron periodontitis (p= 0.01 para el índice de la OMS, **Figura 10** y un valor de p= 0.003 utilizando el índice de Macedo **Figura 11**).

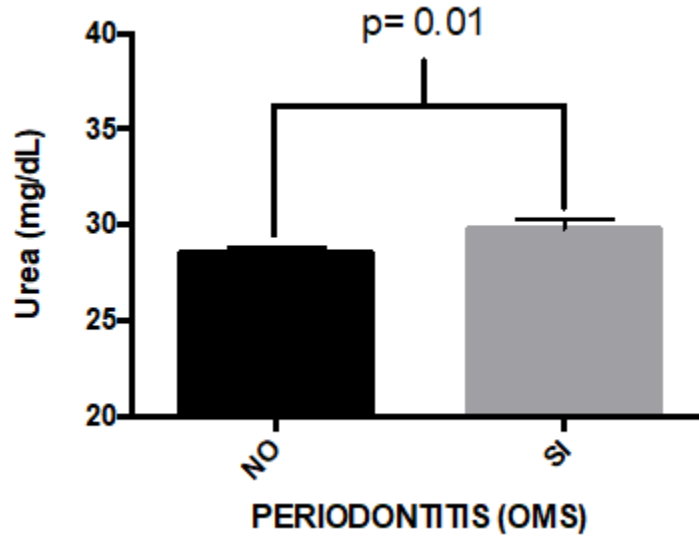


Figura 10. Niveles de urea circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, utilizando el índice periodontal de la OMS (Prueba de Mann-Whitney se muestra el promedio \pm SE $p= 0.01$, $n= 486$).

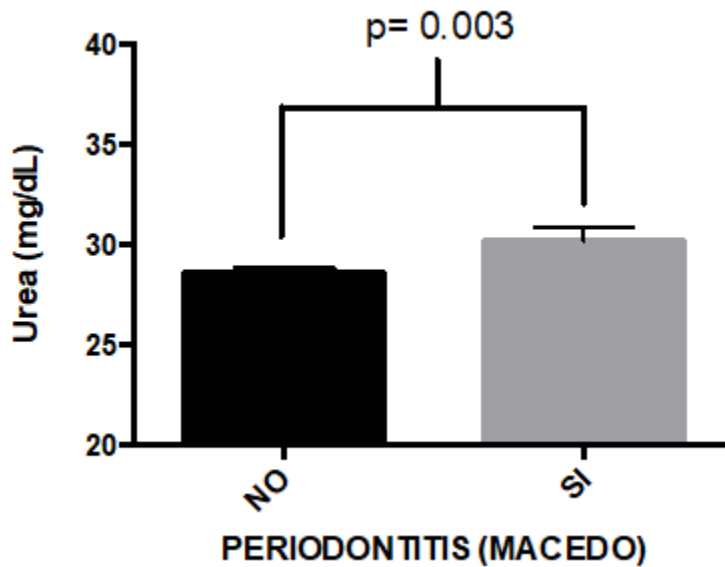


Figura 11. Niveles de urea circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, utilizando el índice periodontal de Macedo (Prueba de Mann-Whitney se muestra el promedio \pm SE, $p= 0.003$, $n= 486$).

7. De igual forma se realizaron correlaciones bivariadas entre los niveles circulantes de urea y los índices periodontales de Jeffcoat (CC 0.142, valor de p (unilateral) 0.0009, n=486; **Figura 12**), Bassani (CC 0.123, valor de p (unilateral) 0.003, n=486; **Figura 13**), así como con el índice periodontal (CC 0.160, valor de p (unilateral) 0.0002, n=486; **Figura 14**).

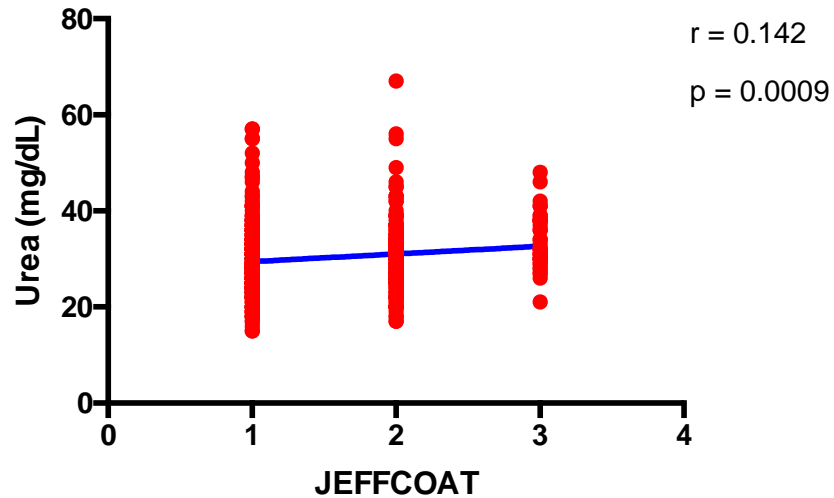


Figura 12. Correlación entre de niveles de urea circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, utilizando el índice de Jeffcoat (CC 0.142, valor de p (unilateral) 0.0009, n=486; Spearman).

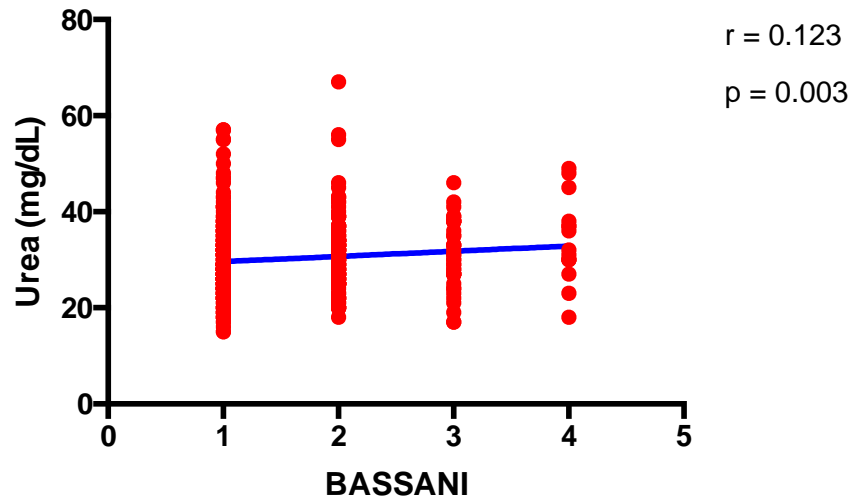


Figura 13. Correlación entre niveles de urea circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, utilizando el índice de Bassani (CC 0.123, valor de p (unilateral) 0.003, n=486; Spearman).

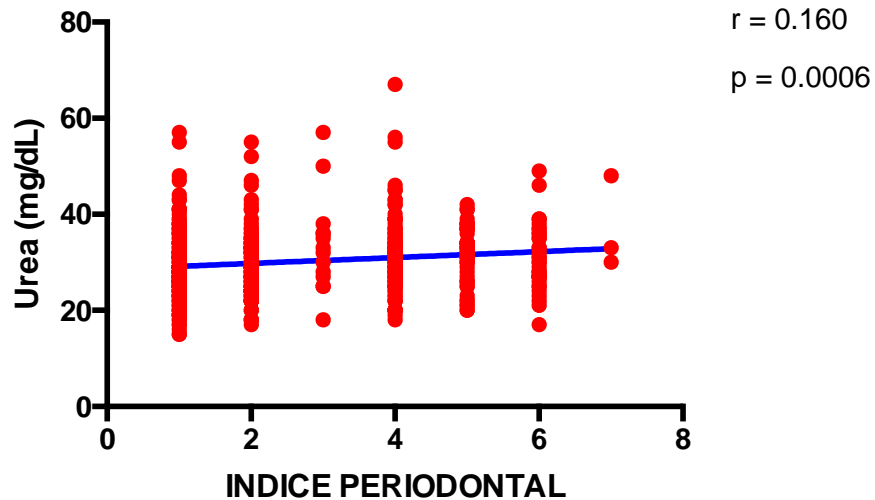


Figura 14. Correlación entre niveles de urea circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, utilizando el índice periodontal (CC 0.160, valor de p (unilateral) 0.0002, n=486; Spearman).

BUN

En cuanto los resultados obtenidos entre los niveles circulantes de BUN con caries activa, cálculo, presencia de O.D. y estado periodontal, analizados por medio de correlaciones bivariadas (Spearman) encontramos que se comporta exactamente como la urea circulante (**Tabla 7**).

Tabla 7. Resultados obtenidos de la correlación entre niveles circulantes de BUN y caries activa, cálculo, presencia de O.D., índice periodontal, índice de Jeffcoat e índice de Bassani. Analizados por medio de correlación bivariada (Spearman).

BUN	CARIES ACTIVA	CÁLCULO	O.D.	ÍNDICE PERIODONTAL	ÍNDICE JEFFCOAT	ÍNDICE BASSANI
CC	-0.102*	0.110**	-0.093*	0.160**	0.142**	0.123**
Valor p	0.012	0.008	0.021	0.000	0.001	0.003

CREATININA

8. En la **Figura 15** se muestra la comparación entre los niveles de creatinina con la presencia de caries de igual forma que en el caso de la urea, encontramos una relación significativa negativa, a mayores niveles de creatinina en sangre menos presencia de caries ($p= 0.005$). Sin embargo al analizar estas variables mediante una correlación bivariada (Spearman) no se encontró significancia estadística (datos no mostrados).

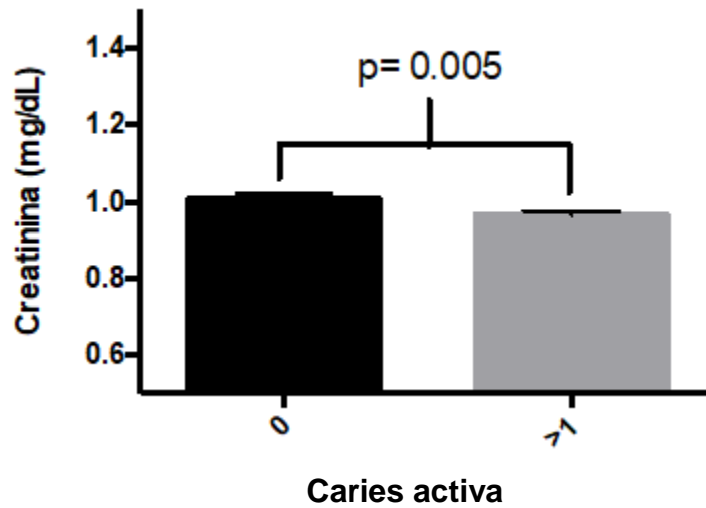


Figura 15. Niveles de creatinina circulante en relación con la ausencia (0) y presencia de una o más caries (≥ 1) activas. ($p= 0.005$, $n= 486$; Mann-Whitney se muestra el promedio \pm SE.)

- En un análisis de correlación bivariada (**Figura 16**), se obtuvo una correlación positiva entre los niveles circulantes de creatinina y la presencia de cálculo dental (CC 0.111, valor de p (unilateral) 0.007, $n=486$).

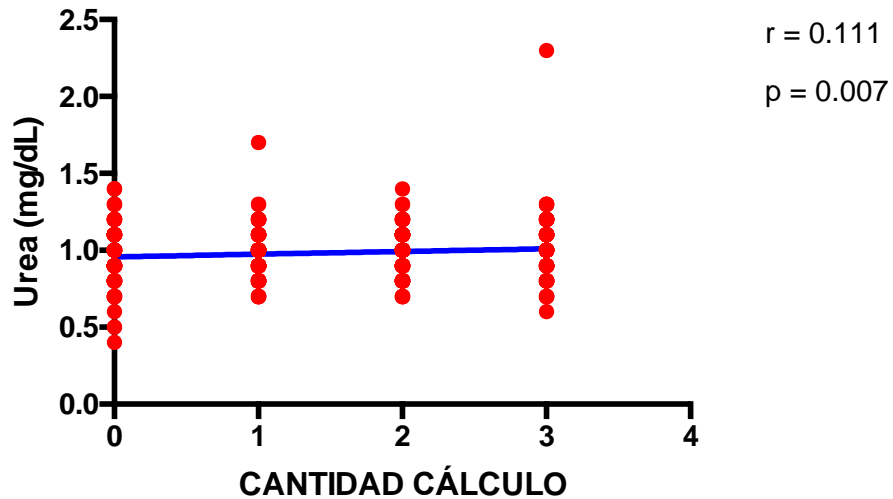


Figura 16. Correlación entre niveles circulantes de urea y la cantidad de cálculo observada en la superficie dentaria expuesta. Donde: 0= sin presencia de cálculo, 1 = $\leq 1/3$ de cálculo, 2= $> 1/3$ pero $\leq 2/3$ de cálculo, 3= $> 2/3$ de cálculo (CC 0.111, valor de p (unilateral) 0.007, n=486; Spearman)

10. Se realizó el análisis entre los valores de creatinina en sujetos con presencia de periodontitis y sujetos sanos. De igual forma que la urea encontramos una relación positiva significativa: entre mayores son los niveles de creatinina hay más presencia de periodontitis ($p= 0.0001$ para el índice de la OMS (**Figura 17**) y un valor de $p= 0.0001$ para el índice de Macedo (**Figura 18**).

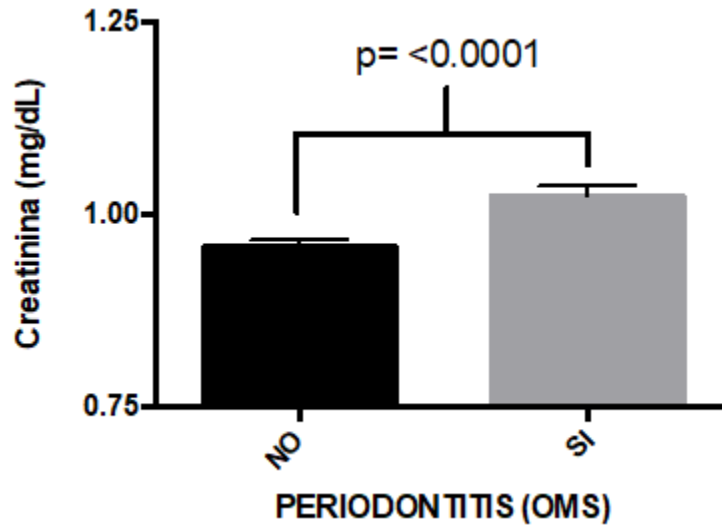


Figura 17. Niveles de creatinina circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, utilizando el índice periodontal de la OMS ($p= 0.0001$, $n= 486$; prueba Mann-Whitney se muestra el promedio \pm SE.)

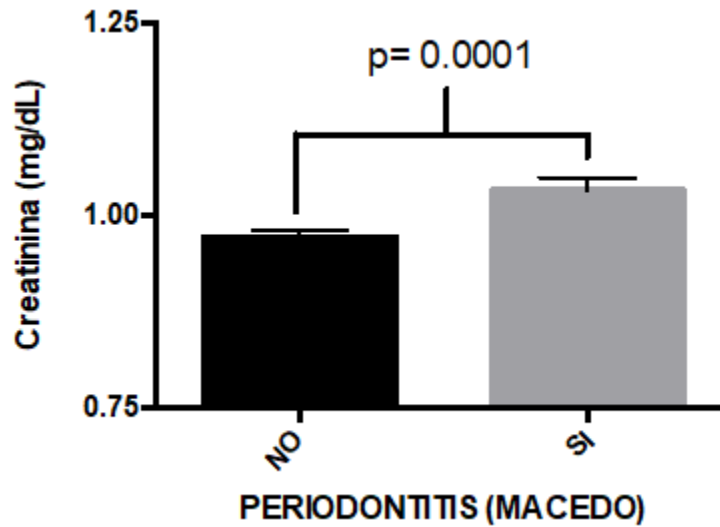


Figura 18. Niveles de creatinina circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, utilizando el índice periodontal de Macedo ($p= 0.0001$, $n= 486$; prueba Mann-Whitney).

11. De igual forma se realizaron correlaciones bivariadas entre el nivel circulante de creatinina y los índices periodontales de Jeffcoat. (CC 0.154, valor de p (unilateral) 0.000, n=486 **Figura 19**), Bassani (CC 0.148, valor de p (unilateral) 0.001, n=486 **Figura 20**), así como el índice periodontal (CC 0.137, valor de p (unilateral) 0.001, n=486 **Figura 21**).

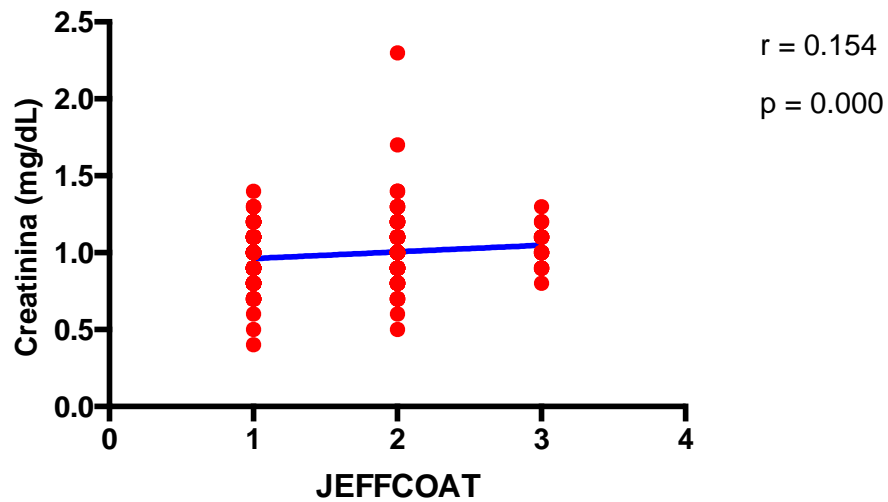


Figura 19. Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, utilizando el índice de Jeffcoat (CC 0.154, valor de p (unilateral) 0.0000, n=486; Spearman).

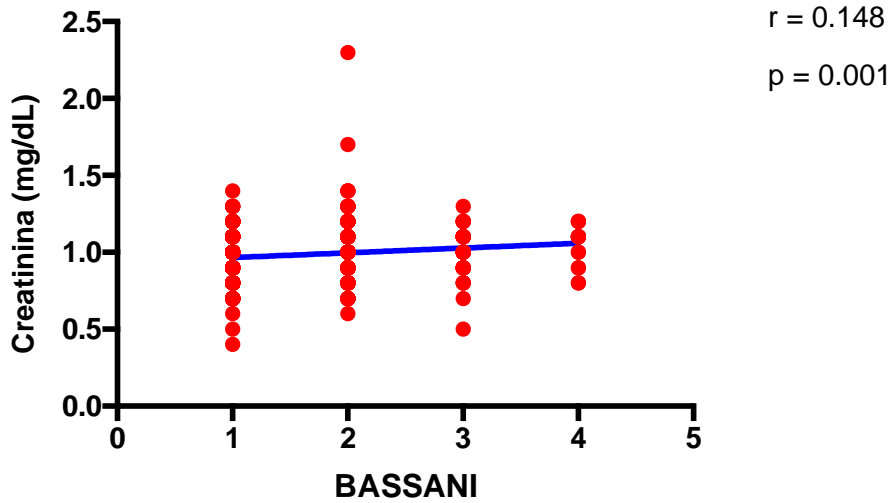


Figura 20. Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, utilizando el índice de Bassani (CC 0.148, valor de p (unilateral) 0.001, n=486; Spearman).

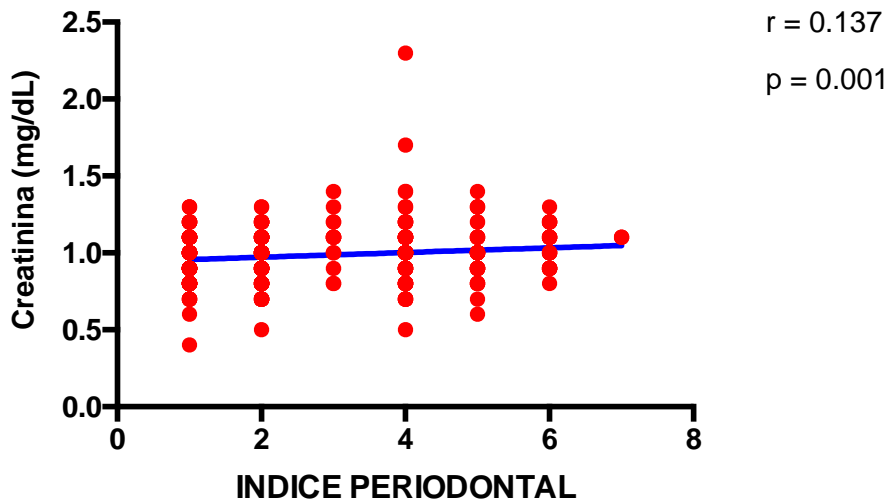


Figura 21. Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, utilizando el índice periodontal (CC 0.137, valor de p (unilateral) 0.001, n=486; Spearman).

11. En cuanto a los niveles de ácido úrico, encontramos el mismo comportamiento que se reportó anteriormente para la urea, BUN y creatinina, en relación con caries activa. En la **Figura 22** se observa una relación negativa significativa entre los valores de ácido úrico y caries franca. Es decir, a mayor cantidad de ácido úrico menor número de caries activas ($p= 0.0001$, $n= 486$).

12. En el análisis de correlación bivariada (**Figura 23**), se obtuvo una correlación negativa significativa entre los niveles circulantes de ácido úrico y la presencia de caries activa (CC -0.117 , valor de p (unilateral) 0.005 , $n=486$).

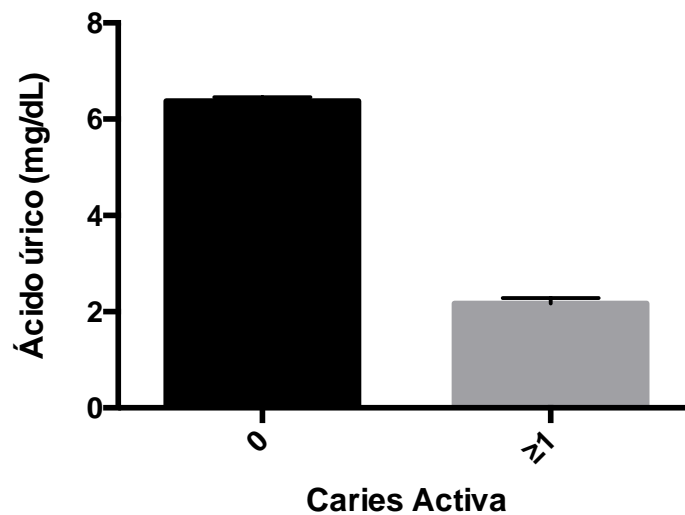


Figura 22. Niveles de ácido úrico circulante comparados con sujetos sin presencia de caries y en sujetos con ≥ 1 caries franca ($p= 0.0001$, $n= 486$; Mann-Whitney se muestra el promedio \pm SE).

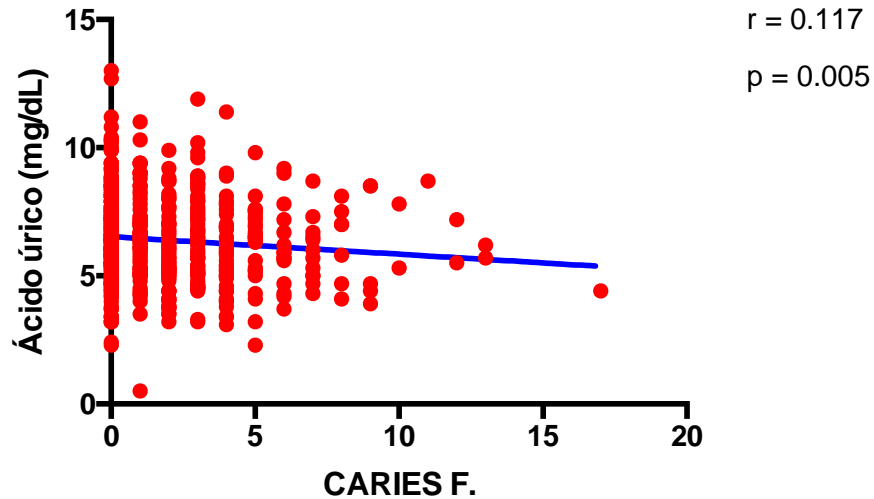


Figura 23. Niveles de urea circulante en relación con el número de caries activa (CC -0.117, valor de p (unilateral) 0.005, n=486; Spearman).

13. Dentro de los datos analizados por medio de correlaciones bivariadas, encontramos una correlación positiva entre los niveles circulantes de ácido úrico y la presencia de cálculo (**Figura 24**, CC 0.080, valor de p (unilateral) 0.038, n=846).

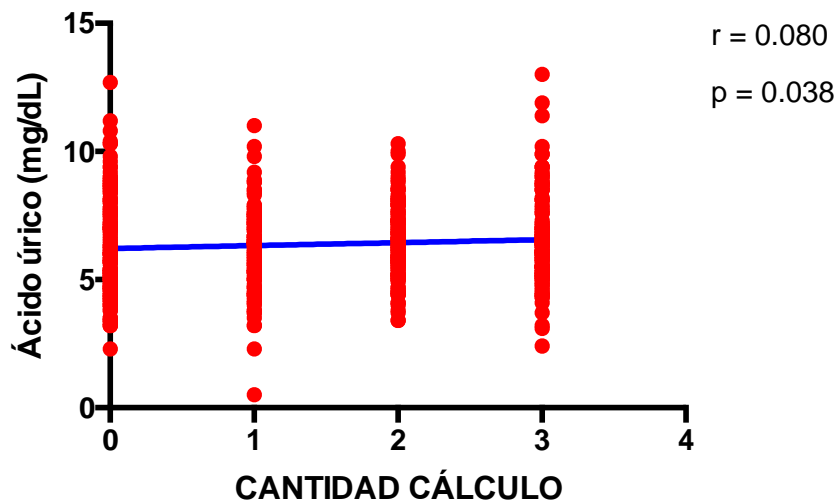


Figura 24. Correlación entre niveles circulantes de ácido úrico y la cantidad de cálculo observada en la superficie dentaria expuesta. Donde: 0= sin presencia de cálculo, 1 = $\leq 1/3$ de cálculo, 2= $>1/3$ pero $\leq 2/3$ de cálculo, 3= $>2/3$ de cálculo (CC 0.080, valor de p (unilateral) 0.038, n=486; Spearman).

14. Sin embargo, al realizar la correlación bivariada (Spearman) entre ácido úrico y la presencia de restos radiculares nos dio una correlación negativa significativa (CC -0.137, valor de p (unilateral) 0.001, n=486; **Figura 25**), De igual forma se observa una correlación negativa significativa en el historial de caries recabada en cada uno de los sujetos observados (CC -0.114, valor de p (unilateral) 0.006, n=486; **Figura 26**).

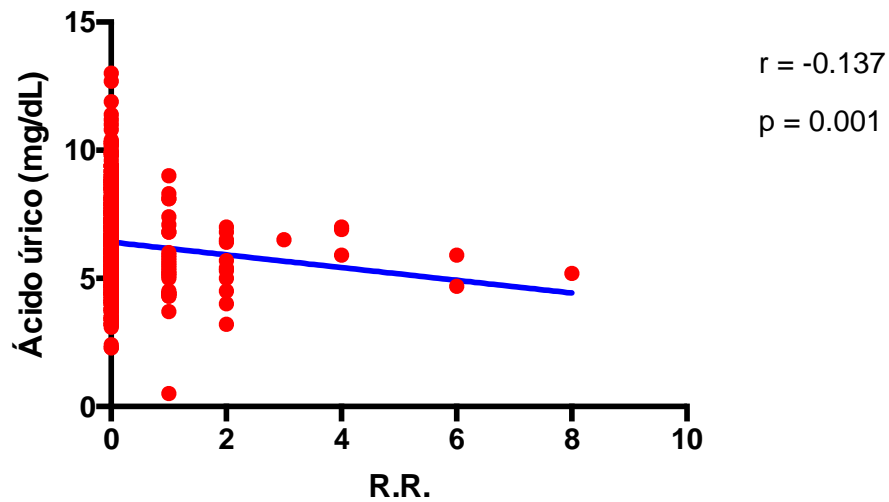


Figura 25. Niveles de ácido úrico circulante en relación con el número de restos radiculares (CC -0.137, valor de p (unilateral) 0.001, n=486; Spearman).

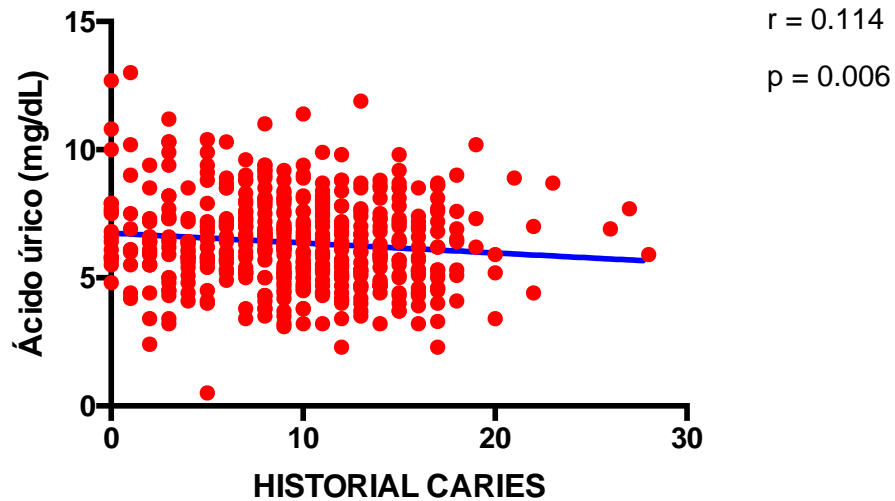


Figura 26. Niveles de ácido úrico circulante en relación con el número de historial de caries (caries activa, caries incipiente, caries recidiva, restos radiculares, obturaciones y prótesis fija), (CC -0.114, valor de p (unilateral) 0.006, n=486; Spearman).

12. De igual manera que en los marcadores renales antes analizados, la periodontitis se comporta de manera positiva en comparación con los niveles de ácido úrico en sangre para el índice periodontal de la OMS ($p= 0.0005$, **Figura 27**) y Macedo ($p= 0.008$, **Figura 28**), es decir a mayores niveles de ácido úrico, mayor presencia de periodontitis.

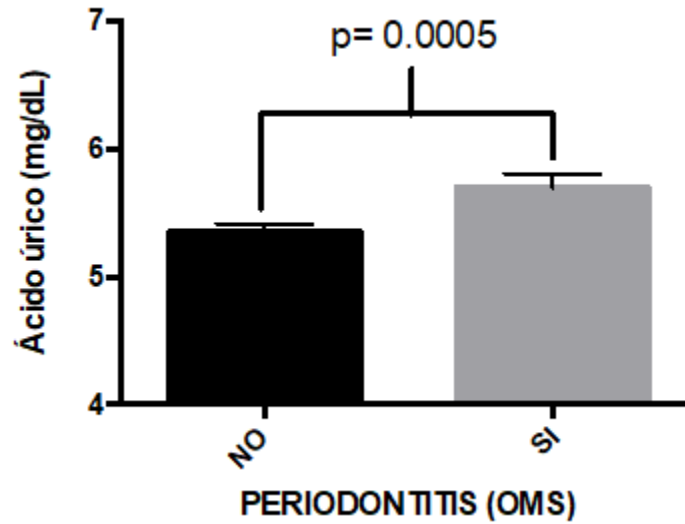


Figura 27. Niveles de ácido úrico circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, utilizando el índice periodontal de la OMS ($p= 0.0005$, $n= 486$; prueba Mann-Whitney se muestra el promedio \pm SE).

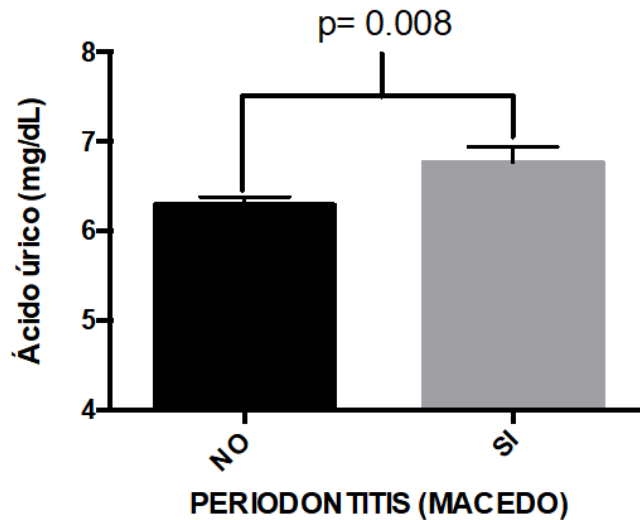


Figura 28. Niveles de ácido úrico circulante comparados con sujetos con ausencia y presencia de enfermedad periodontal, utilizando el índice periodontal Macedo ($p= 0.008$, $n= 486$; prueba Mann-Whitney se muestra el promedio \pm SE).

13. Al analizar el nivel circulante de ácido úrico por medio de correlaciones bivariadas con los índices periodontales Jeffcoat (CC 0.103, valor de p (unilateral) 0.012, n=486; **Figura 29**), Bassani (CC 0.103, valor de p (unilateral) 0.012, n=486; **Figura 30**) y el índice periodontal (CC 0.132, valor de p (unilateral) 0.002, n=486; **Figura 31**). Se obtuvieron en los tres índices una correlación positiva significativa con los niveles circulantes de ácido úrico, es decir a mayores niveles de ácido úrico se observa mayor presencia de periodontitis.

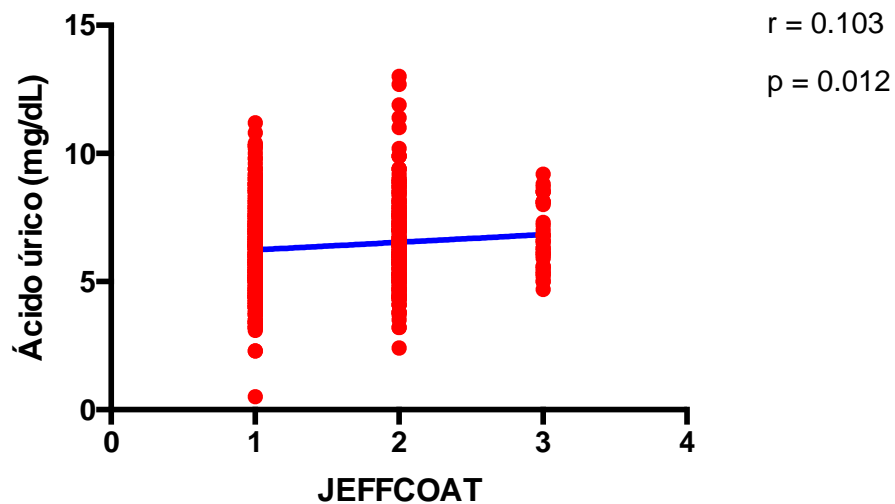


Figura 29. Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, utilizando el índice Jeffcoat (CC 0.103, valor de p (unilateral) 0.012, n=486; Spearman).

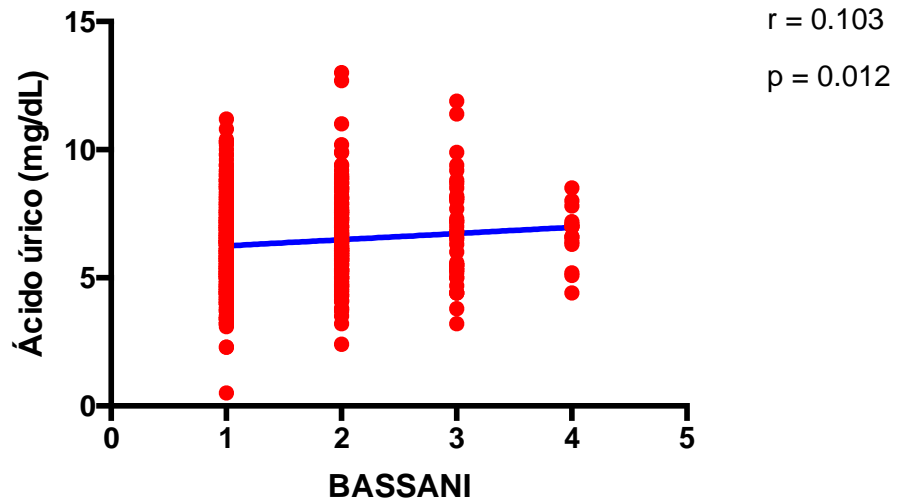


Figura 30. Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, utilizando el índice Bassani (CC 0.103, valor de p (unilateral) 0.012, n=486; Spearman).

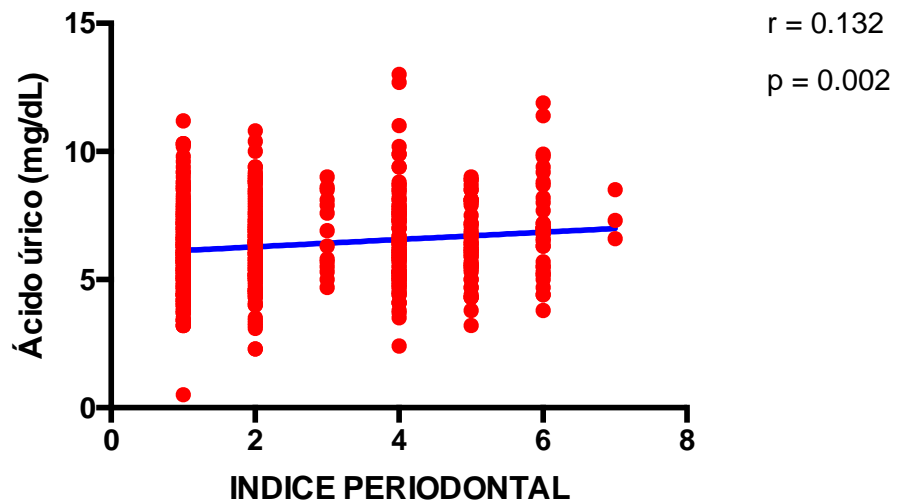


Figura 31. Correlación entre de niveles de creatinina circulante con los criterios para determinación del estado periodontal, utilizando el índice periodontal (CC 0.132, valor de p (unilateral) 0.002, n=486; Spearman).

7 DISCUSIÓN

Muchas veces se habla del estado de salud bucal como un reflejo del estado sistémico y en ocasiones hasta se ha propuesto utilizar este como un marcador para enfermedades sistémicas. Si bien hemos comentado los trabajos ya realizados referente a esta asociación y viendo al organismo como un todo no es de extrañarse que haya una fuerte relación entre uno y otro. ¿Pero qué tan confiable puede ser utilizar alguna enfermedad bucal establecida como referente confiable de alguna anomalía sistémica?

Al analizar los niveles de urea, BUN, creatinina y ácido úrico circulantes en sangre con la presencia de caries activa, observamos que hay una relación negativa significativa, es decir a mayores niveles circulantes de estos marcadores (dentro de los niveles fisiológicos), menor presencia de caries activa.

Hablando específicamente de la relación entre urea y la prevalencia de caries, Reyes y colaboradores (2014) reportaron la existencia de una asociación entre sujetos libres de caries y una mayor generación de amoníaco, tanto en la placa microbiana como en la saliva a partir de urea, por lo que sugieren que la urea puede inhibir el desarrollo de un microbiota patógeno en un entorno ácido.

Al obtener una relación negativa significativa entre niveles circulantes de urea y la prevalencia de caries activa, nuestros resultados comprueban una vez más el efecto de la urea en cavidad bucal en relación con la baja prevalencia de caries. Recordemos que la pérdida del potencial de generación de álcalis se ha asociado también como un riesgo para desarrollar caries (Reyes et al., 2014) y que la urea puede desempeñar un papel importante en el pH de la biopelícula, la homeostasis y la inhibición de caries dental (Gordan et al. 2010 et al.; Reyes et al 2014).

La saliva es un reflejo de la sangre, por lo tanto, si se eleva algún metabolito en sangre, por ende, se elevará su concentración en saliva. De esta forma se sabe

que la urea, que se encuentra naturalmente en la cavidad oral en todas las secreciones salivales, lo hace en concentraciones que se aproximan a las del suero, es decir 1-10 nM, en individuos sanos (Gordan et al., 2010; Reyes et al., 2014; Burne et al., 2000). Dicho lo anterior, se espera que los niveles elevados de urea en circulación también lo estén en saliva. A pesar de que en el presente estudio no se cuantificaron los niveles de urea en saliva, ya se ha demostrado que a mayores concentraciones de urea en saliva menos caries.

Cabe mencionar que en la mayoría de los estudios que se han reportado, la medición de la urea se ha realizado directamente en saliva o bien se ha realizado en sujetos con alguna nefropatía ya establecida en donde los niveles pueden ser entre 20 a 50 veces más altos que en los controles sanos (Burne et al., 2000; Reyes et al. 2014; Clancy et al., 1997; Nascimento et al., 2009; Salako et al., 1998; Gordan et al., 2010). Dicho lo anterior es de suponerse que los sujetos con niveles mayormente elevados a los niveles fisiológicos de urea serán menos propensos a presentar caries.

Es por esto que uno de los objetivos principales de este estudio fue analizar la posible relación entre los niveles circulantes de marcadores de función renal y el estado de salud bucal en sujetos sanos. Esto fue realizado en sujetos con niveles circulantes normales de estos marcadores y no en sujetos nefrópatas. Con esto se pretende tener un panorama más objetivo de la relación entre los marcadores de función renal con el estado de salud bucal, sin agregar un predisponente tan marcado como lo es una nefropatía ya establecida.

Little (1960) sugiere que, tanto en los productores de cálculo como en la población general, la actividad de la caries es independiente de la influencia de un aumento de la deposición del cálculo, sin embargo, Keyes (2016) reportó posibles efectos protectores de la mineralización del cálculo dental contra la caries dental, en nuestro estudio encontramos una correlación negativa significativa entre la presencia de cálculo y el número de caries dental activa, es decir, a mayor presencia

de cálculo dental hay menos prevalencia de caries activa. Al hacer una correlación parcial entre caries franca y cantidad de cálculo dental, con la urea como variable de control, observamos que aún se mantiene una correlación negativa significativa.

Sin embargo, al realizar una correlación parcial entre caries franca y urea, con la cantidad de cálculo como variable de control, podemos observar que se pierde esta correlación. Esto se podría interpretar de la siguiente forma: si bien se observa una menor incidencia de caries dental a niveles más elevados de urea circulante, la formación de cálculo dental en la superficie dentaria es un factor importante para que se mantenga una correlación negativa significativa entre los niveles circulantes de urea y la presencia de caries dental. Esto nos ayuda a explicar la correlación negativa entre urea y la baja prevalencia de caries dental, en el cual podemos incluir la microbiota bacteriana presente como flora normal en cavidad bucal. Debido a que la urea se hidroliza rápidamente a amoníaco y CO₂ mediante ureasas bacterianas (**Figura 32**), que se producen mediante un subconjunto discreto de bacterias orales, que incluyen *S. salivarius*, *Actinomyces naeslundii* y *He-mofilli oral* (Burne et al., 2000; Nascimento et al., 2009; Reyes et al., 2012; Gordan et al., 2010).

El amonio generado desde la urealísis puede conducir al aumento considerable del pH en la placa, esto a pesar de una dieta rica en carbohidratos (Reyes et al., 2012; Kleinberg et al., 1961; Gordan et al., 2010; Clancy et al., 1997). Asimismo, esto daría como resultado una mayor cantidad de cálculo adherido a la superficie dentaria y por consecuencia un aumento en el pH, todo esto asociado con los niveles circulantes de urea.

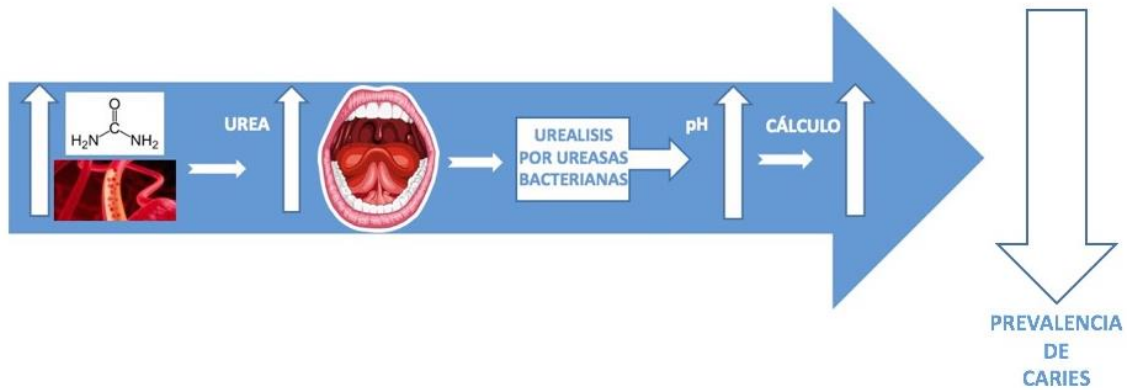


Figura 32. Efecto de la urea circulante en cavidad oral. Se muestra la relación de los niveles cercanos al límite superior normal de urea circulante y su efecto en cavidad oral. Al estar mas elevada en circulación, de igual forma lo estará en boca y que debido a la urealisis realizada por ureasas bacterianas, existe una elevación del pH en cavidad oral, así mismo una mayor presencia de cálculo dental, todo esto nos da como resultado factores que influyen a la baja prevalencia de caries activa.

En el caso de creatinina, BUN y ácido úrico, no hay reportes en relación con la caries como tal, sin embargo, como ya se sabe estos marcadores se comportan en la misma dirección, es decir, todos se elevan en presencia de alteración renal. De esta forma no es de extrañarse que se mantenga una relación negativa significativa con la prevalencia de caries.

Por otro lado, en el caso de la presencia de enfermedad periodontal, en particular con el ácido úrico, se cuenta con más trabajos reportados, Barnes y colaboradores reportaron una disminución de ácido úrico en los sitios donde se presentaba la enfermedad periodontal (Barnes et al., 2009). De igual manera Meenakshi Sreeram y colaboradores (2015) encontraron que los controles tenían concentraciones significativamente más altas de ácido úrico. Sin embargo, en este estudio encontramos que los niveles elevados de ácido úrico se relacionan positivamente con la presencia de la enfermedad periodontal. Si bien al ácido úrico se le atribuye el 70% de

la capacidad antioxidante salival total (Chapple et al., 1996; Mathur et al., 2013; Novakovic et al., 2013), debemos recordar que de igual forma es considerado en ciertas circunstancias como pro-oxidante y un gran productor de ROS, tanto en la vía de degradación de la purina como en niveles elevados crónicos de ácido úrico (Barnes et al., 2009; Meenakshi Sreeram et al., 2015). Tomando en cuenta lo anterior y la misma etiología de la enfermedad periodontal, la cual se basa en la pérdida de equilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y la defensa antioxidante. Esto permitiría explicar nuestros resultados apoyándonos además en el tiempo de evolución de la enfermedad periodontal, así como el tiempo a la exposición a los niveles de ácido úrico al límite de lo normal, hablando en resumen en un estado crónico de ambos. De igual forma encontramos una relación positiva significativa entre enfermedad periodontal y el resto de marcadores renales analizados (urea, BUN y creatinina). En este caso nuestros resultados coinciden con los de Kang (2017) y colaboradores al haber encontrado valores de creatinina más altos en sujetos con periodontitis que en comparación con aquellos sin periodontitis, esto para ambos sexos.

Si bien se encontró una correlación entre los niveles de los marcadores de función renal con el estado de salud bucal, sería muy arriesgado tomar como referencia solo esta información para dar un diagnóstico en este caso de función renal en base al estado de salud bucal. Esto no quiere decir que no exista una estrecha relación entre la influencia de los marcadores renales sobre el estado de salud bucal. Esta relación puede llegar a alterar de manera tanto negativa como positiva en el establecimiento y/o desarrollo de las enfermedades en cavidad bucal. De esta forma, consideramos que estos resultados observados no se deben interpretar como una relación de causalidad, si no más bien como un factor más que puede influir en el estado de salud bucal.

8 CONCLUSIONES

Basados en los resultados obtenidos en este proyecto, podemos concluir lo siguiente:

- Los niveles circulantes de los marcadores renales aquí estudiados (urea, BUN, creatinina y ácido úrico), parecen asociarse con el estado de salud bucal.
- Basados en nuestros resultados, proponemos que niveles mayores de urea circulante, generan mayor protección en contra de la caries debido a una modificación en el pH salival. Esto ha sido asociado a la producción local de urea por la flora, y a que los niveles circulantes de urea son determinantes para la producción local de cálculo dental en cavidad bucal.
- Interesantemente los niveles circulantes normales de urea generan por si solos una correlación negativa significativa con la prevalencia de caries, esto quiere decir que no se requieren niveles extremos de urea para ver esta relación.
- El tiempo de evolución de la enfermedad periodontal, así como el tiempo a la exposición a los niveles de ácido úrico al límite de lo normal son factores determinantes para que el ácido úrico actúe como un pro-oxidante. Dando así como resultado que a mayores niveles de ácido úrico circulante, una mayor prevalencia de enfermedad periodontal.
- A mayores niveles circulantes de los marcadores renales, encontramos un aumento en la presencia de cálculo dental, de igual manera, a mayor presencia de cálculo hay una mayor presencia de enfermedad periodontal. Si bien el aspecto de la higiene y el cuidado a nivel local de la cavidad bucal en

general ha sido el dogma respecto a el equilibrio de la salud bucal, en base a nuestros resultados proponemos tomar en cuenta el estado sistémico. Es decir, que no solo una mala higiene bucal es predisponente para el establecimiento y desarrollo de afecciones bucodentales, sino también los factores sistémicos pueden afectar o ayudar al mantenimiento natural de la salud bucal.

- Dado que observamos que no se necesitan niveles circulantes fuera de los límites fisiológicos para que haya una influencia directa a nivel bucodental, no recomendamos se utilice como parámetro principal el estado de salud bucal para el diagnóstico o sospecha de alguna afección a nivel renal.
- Este trabajo de tesis pretende remarcar la importancia del abordaje integral en la valoración médica-estomatológica con la finalidad de ofrecer nuevas alternativas terapéuticas y diagnósticas en el tratamiento de las enfermedades buco-dentales.

9 REFERENCIAS

1. Aditi Mathur, Lalit Mathur, Balaji Manohar, Hemant Mathur, Rajesh Shankarapillai, Neema Shetty, and Aman Bhatia. Antioxidant therapy as monotherapy or as an adjunct to treatment of periodontal diseases. *J Indian Soc Periodontol*. 2013 Jan-Feb; 17(1): 21–24.
2. Barnes VM, Teles R, Trivedi HM, Devizio W, Xu T, Mitchell MW, Milburn MV, Guo L. Acceleration of purine degradation by periodontal diseases. *Journal Dent Res*. 2009 Sep;88(9):851-5. doi: 10.1177/0022034509341967.
3. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med*. 1993 Jun;14(6):615-31
4. Black G. V. The management of enamel margins. *Dent Cosmos* 1891; 33 (1): 1-14.
5. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:707–711.
6. Brenna et al. *Odontologia Restauradora*, Elsevier -Masson, 2010.
7. Burne RA, Marquis RE. Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries. *FEMS Microbiol Lett*. 2000 Dec 1;193(1):1-6.
8. Cabrera Lafuente Marta, Tesis Doctoral: Cistatina C versus Creatinina como marcador del filtrado glomerular en prematuros de muy bajo peso, evolución de cero a dos años de edad. Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; Departamento de Pediatría. Madrid 2012.
9. Chandra RV, Prabhuji ML, Roopa DA, Ravirajan S, Kishore HC. Efficacy of lycopene in the treatment of gingivitis: A Randomized, Placebo-controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent*. 2007; 5:327–36.
10. Chapple IL, Milward MR, Dietrich T. The prevalence of inflammatory periodontitis is negatively associated with serum antioxidant concentrations. *Journal Nutr*. 2007 Mar;137(3):657-64.
11. Chen YY, Weaver CA, Burne RA. Dual functions of *Streptococcus salivarius* urease. *J Bacteriol*. 2000; 182:4667–4669.

12. Clancy A, Burne RA. Construction and characterization of a recombinant ureolytic *Streptococcus mutans* and its use to demonstrate the relationship of urease activity to pH modulating capacity. *FEMS Microbiol Lett.* 1997; 151:205–211.
13. D. L. Nelson, M. M. Cox. *Lehninger Principles of Biochemistry. Nitrogen Excretion and the Urea Cycle.* Ediciones Omega, 6^{ed.}, 2014. Págs. 665-671.
14. Diab-Ladki R, Pellat B, Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. *Clin Oral Investig.* 2003; 7:103–7.
15. Dvorkin, Cardinali, Iermoli. *Best& Taylor, Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. Regulación renal de la tensión arterial.* Editorial Médica Panamericana (Buenos Aires), 14^{ed.}, 2010. Págs.548 y 549.
16. Facchini Francesco, MD; Chen Ida, PhD; B. Hollenbeck Clarie, PhD; et al M. Reaven Gerald, MD. Relationship Between Resistance to Insulin-Mediated Glucose Uptake, Urinary Uric Acid Clearance, and Plasma Uric Acid Concentration. *JAMA.* 1991;266(21):3008-3011.
17. Gordan VV, Garvan CW, Ottenga ME, Schulte R, Harris PA, McEdward D, Magnusson I. Could alkali production be considered an approach for caries control? *Caries Res.* 2010;44(6):547-54. Epub 2010 Nov 13.
18. Gordan VV1, McEdward DL, Ottenga ME, Garvan CW, Harris PA. Alkali production in the mouth and its relationship with certain patient's characteristics. *Journal Appl Oral Sci.* 2014 Nov-Dec;22(6):560-8.
19. Gowri Pendyala, Biju Thomas, and Suchetha Kumari. The challenge of antioxidants to free radicals in periodontitis. *Journal Indian Soc Periodontol.* 2008 Sep-Dec; 12(3): 79–83.
20. Harrison, Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson. *Harrison Principi di Medicina Interna. Endocrinologia e metabolismo, Alterazione del metabolismo delle purine e delle pirimide.* Ed. McGraw-Hill. 1^o edizione italiana della 16^o edizione originale, settembre 2005. Pag. 2607.
21. Hernán Alcaíno, Douglas Greig, Pablo Castro, Hugo Verdejo, Rosemarie Mellado, Lorena García, Guillermo Díaz-Araya, Clara Quiroga, Mario Chiong, Sergio Lavandero. Ácido Úrico: una molécula con acciones paradójicas en la

- insuficiencia cardiaca. *Revista Médica Chile*, 2011; 139: 505-515 Artículo de revisión.
22. Hooper D.C., Spitsin S., Kean R.B., Champion J.M., Dickson G.M., Chaudhry I. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(2):675–680.
 23. Iain L C Chapple. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Journal Clin Pathol: Mol Pathol* 1996;49:M247-M255.
 24. Iso T., Kurabayashi M. Extremely low levels of serum uric acid are associated with endothelial dysfunction in humans. *Circ J*. 2015;79(5):978–980. [PubMed]
 25. J. Díaz Portillo, M.T. Fernández del Barrio, F. Parede Salido. Aspectos básicos de Bioquímica Clínica. Función Renal, Metabolismo de Ácido Úrico. Ediciones Díaz de Santos (Madrid, España), 1997. Págs. 81, 82, 91, 92, y 93.
 26. Jan Koolman, Klaus-heinrich röhm. Bioquímica Humana, Metabolismo muscular. Riñón. Editorial Medica Panamericana Madrid, España, 4ª edición 2012. Páginas 344 y 334.
 27. Jesper O Clausen, Knut Borch-Johnsen, Hans Ibsen and Oluf Pedersen. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. *European Journal of Endocrinology* (1998) 138 63–69.
 28. Jiménez Murillo L., Montero Pérez F.J., Medicina de Urgencias: Guía Terapéutica. Bioquímica Sanguínea, Editorial Elsevier, España; 3ª edición 2011. Páginas 39 y 40.
 29. Kang SH, Park JW, Cho KH, Do JY. Association between periodontitis and low-grade albuminuria in non-diabetic adults. *Kidney Blood Press Res*. 2017;42(2):338-346.
 30. Keyes Paul, Rams Thomas. Dental calculus arrest of dental caries. *Journal Oral Biol*. 2016; 3(1).
 31. Kleinberg I. Effect of urea concentrations on plaque pH in vivo. *J Dent Res* 1961; 40(4): 751-752.

32. L. Hernando Avendaño. Nefrología Clínica. Orientación diagnóstica del enfermo con patología renal, sección 3. Editorial Medica Panamericana (Madrid, España), 3ª ed., 2008. Pag.138.
33. Lamster IB, Kaufman E, Grbic JT, Winston LJ, Singer RE. Beta-glucuronidase activity in saliva: Relationship to clinical periodontal parameters. *J Periodontol.* 2003;74(3):353–9.
34. Linder N, Rapola J, Raivio KO. Cellular expression of xanthine oxidoreductase protein in normal human tissues. *Lab Invest* 1999; 79: 967-74.
35. Little M.F., Wiley Scott. Concomitant calculus and caries. *Journal Dental Research.* 1960 39:1151.
36. Luke R, Khan SN, Iqbal PS, Soman RR, Chakkarayan J, Krishnan V. Estimation of specific salivary enzymatic biomarkers in individuals with gingivitis and chronic periodontitis: a clinical and biochemical study. *Journal Int Oral Health.* 2015 Sep;7(9):54-7.
37. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology.* 2016 Jun 15;213:8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109. Epub 2015 Aug 14, Italy.
38. Meenakshi Sreeram, Adinath Narayan Suryakar, and Nitin Hemchandra Dani. Is gamma-glutamyl transpeptidase a biomarker for oxidative stress in periodontitis? *Journal Indian Soc Periodontol.* 2015 Mar-Apr; 19(2): 150–154.
39. Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant Activity of Saliva and Periodontal Disease. *Free Radic Res.* 1994; 21:417–25.
40. Nascimento MM, Gordan VV, Garvan CW, Browngardt CM, Burne RA. Correlations of oral bacterial arginine and urea catabolism with caries experience. *Oral Microbiol Immunol.* 2009 Apr;24(2):89-95.
41. Nery R.A., Kahlow B.S., Skare T.L., Tabushi F.I., do Amaral e Castro A. Uric acid and tissue repair. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(4):290–292.
42. Newman, Takey, Carranza. Periodontología Clínica. Clasificación de las enfermedades y lesiones que afectan el periodoncio, M. John Novak, Mc Graw Hill (México, DF), 9ª ed, 2004.

43. Nomura Y, Tamaki Y, Tanaka T, Arakawa H, Tsurumoto A, Kirimura K, et al. Screening of periodontitis with salivary enzyme tests. *J Oral Sci.* 2006;48(4):177–83.
44. Novaković N, Cakić S, Todorović T, Raicević BA, Dozić I, Petrović V, Perunović N, Gostović SS, Sretenović JK, Colak E. Antioxidative status of saliva before and after non-surgical periodontal treatment. *Srp Arh Celok Lek.* 2013 Mar-Apr;141(3-4):163-8.
45. OMS, www.who.int, 2016, nota informativa No.318, abril 2012.
46. OpenEpi - Sample Size for Unmatched Case-Control Studies www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm
47. Pagan K.D, Pagana T.J. *Guía de Pruebas Diagnósticas y de Laboratorio*. Editorial Elsevier, Barcelona; 8° edición 2008. Páginas 11-14, 720-722, 313 y 314.
48. Prado de Oliveira Erick and Burini Roberto Carlos. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Oliveira and Burini Diabetology & Metabolic Syndrome* 2012, 4:12 <http://www.dmsjournal.com/content/4/1/12>.
49. Prié D, Friedlander G. The clinical assessment of renal function. En Cameron S, Grünfeld JP, Kerr D, Ritz E. (Eds). Oxford. Oxford University Press. 2006. (version electrónica): 1-35
50. Rashika El Ridi and Hatem Tallima. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *Journal of Advances Research.* 2017 Sep; 8(5): 487–493.
51. Renke H, Denker B. Renal Pathophysiology. *Review of Renal Physiology*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins 2° Edition, Philadelphia 2007. Pags. 24, 25 and 27.
52. Reyes Beltrán Évelyn, Martín Casielles Javier, Yevenes López Ismael, Neira Jara Miguel, Palma Fluxá Patricia, Gordan Veiga Valeria, Moncada Cortés Gustavo. Actividad y efectos de ureasa y arginina deiminasa en saliva y biopelícula oral humana. *Revista Facultad de Odontología Universidad de Antioquia - Vol. 23 N.º 2 - Primer semestre, 2012.*

53. Reyes E, Martin J, Moncada G, Neira M, Palma P, Gordan V, Oyarzo JF, Yevenes. Caries-free subjects have high levels of urease and arginine deiminase activity. *Journal Appl Oral Sci.* 2014 Jun;22(3):235-40.
54. Secretaría de salud, subsecretaría de prevención y promoción de la salud, centro nacional de programas preventivos y control de enfermedades. <http://www.spps.salud.gob.mx/>, Resultados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucles SIVEPAB Primera edición, diciembre 2014.
55. Shivaraj Gowda, Prakash B. Desai, Shruthi S. Kulkarni, Vinayak V. Hull, Avinash A. K. Math, and Sonal N. Vernekar. Markers of renal function tests. *Journal Medical Sci.* 2010 Apr; 2(4): 170–173.
56. Salako NO, Kleinberg I. Incidence of selected ureolytic bacteria in human dental plaque from sites with differing salivary access. *Arch Oral Biol.* 1989; 34:787–791.
57. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 13(Suppl 4), 2007.
58. Wang XL, Cheng CY, Ge CL, Wang B, Gan YH. Urea rinse effectively neutralises sucrose-induced decrease in plaque pH. *Chin J Dent Res.* 2015 Sep;18(3):185-90.