



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**IMPORTANCIA DE LA SALIVA PARA EL DIAGNÓSTICO
DE DIABETES: PROYECTO PAPIME PE212119**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ROSA HERMILA NAVA CASTILLO

TUTOR: Dr. CÉSAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Agradecimientos

Gracias a Dios por permitirme llegar a este momento tan especial en mi formación académica.

Gracias a la UNAM mi segunda casa, por todas las experiencias que me ha brindado, por los maestros que me han instruido en mi estancia en la UNAM, por los compañeros, amigos y hermanos que encontré en este camino.

Gracias mamá por apoyarme en cada momento difícil, en cada alegría, por estar a mi lado toda mi vida, por apoyar mi carrera y a mi familia, te amo.

A mi abuelito Fonchito, gracias por tus consejos, por ser un padre para mí, por orientarme y apoyar mi carrera.

A mis hijos Altair, Iker y Zuly por darme la oportunidad de ser una mejor persona y de superarme los amo con todo mi corazón.

A mi esposo Jesús por estar desde el inicio de mi carrera conmigo, ayudarme a llegar a las clínicas o prestarme el carro y apoyarme siempre. Te amo.

A mi hermano Israel por ser ese paciente siempre disponible y con la actitud de que yo trabajara, por tu apoyo incondicional. A Karen y Nicole por ser mis pacientes, a Amaya por ser parte de tu familia.

A Gaby, amiga sabes que eres como una hermana para mí, la carrera no hubiera sido lo mismo sin ti, sin tu apoyo incondicional, sin tus consejos, y esas llamadas telefónicas después de la facultad que duraban horas y horas. Te quiero mucho y solo me queda decirte hiciste mi estancia en la facultad una grandiosa experiencia.



A Ceci por ser una buena amiga y estar conmigo en los momentos difíciles de la periférica, el estrés de la tesina.

A mis suegros y mi cuñada gracias por apoyarme para cumplir esta meta.

A mi tutor Dr. César Esquivel por guiarme y apoyarme en esta recta final de mi carrera universitaria.

Dra. Maru gracias aceptarme en este seminario, por asesorar mi trabajo y estar ahí siempre.

A cada uno de mis maestros en la facultad y de la clínica periférica Oriente por ser parte fundamental de mi formación académica y profesional.

A la facultad de odontología por permitirme realizar mi formación profesional en sus magníficas instalaciones.



INDICE

INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVO	8
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES HISTORICOS	9
CAPÍTULO 2. GLÁNDULAS SALIVALES	17
2.1 Generalidades histológicas	17
2.2 Parénquima glandular	18
2.3 Sistema ductal	21
2.4 Estroma glandular	23
2.5 Inervación	24
2.6 Glándulas salivales mayores.....	25
2.6.1 Parótida	25
2.6.2 Submandibular	28
2.6.3 Sublingual.....	30
2.7 Glándulas menores	32
2.7.1 Labiales	32
2.7.2 Genianas	32
2.7.3 Palatinas.....	33
2.7.4 Linguales	34
CAPÍTULO 3. SALIVA	37
3.1 Composición.....	37
3.2 Glucoproteínas de mayor concentración.....	42
3.2.1 Mucinas	42
3.2.2 Proteínas ricas en prolina (PPR).....	43
3.2.3 α - amilasa salival.....	43



3.2.4 Inmunoglobulinas	44
3.3 Glucoproteínas de menor concentración	45
3.3.1 Aglutininas.....	45
3.3.2 Lactoferrina	45
3.3.3 Cistatinas.....	46
3.3.4 Lisozima	46
3.4 Catelicidina II-37	46
3.5 Histatinas.....	47
3.6 Defensinas	47
3.7 Estaterina	48
3.8 Funciones de la saliva.....	49
CAPÍTULO 4. DIABETES	51
4.1 Definición.....	51
4.2 Clasificación	52
4.2.1 Diabetes Tipo 1.....	53
4.2.2 Etiología	53
4.2.3 Cuadro Clínico.....	53
4.2.4 Diabetes Tipo 2.....	54
4.2.5 Etiología	55
4.2.6 Cuadro Clínico.....	55
4.2.7 Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).....	55
4.2.8 Etiología.....	56
4.2.9 Cuadro Clínico.....	56
4.2.10. Tipos Específicos De Diabetes.....	56
4.3 Epidemiología.....	57
4.4 Prevalencia en México	58



CAPÍTULO 5. SALIVA EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES.....61

5.1 Síndrome de Sjögren 63

5.2 Enfermedad celiaca..... 63

5.3 Fibrosis quística 63

5.4 Esclerosis múltiple 63

5.5 Sarcoidosis 63

5.6 Enfermedad cardiovascular 63

5.7 Enfermedades infecciosas fúngicas 63

5.8 Enfermedades infecciosas bacterianas..... 64

5.9 Cáncer 64

5.10 Caries 64

5.11 Enfermedad periodontal 64

5.12 Enfermedades metabólicas 65

5.13 Enfermedades infecciosas virales 65

5.13.1 Sars-Cov-2 (COVID 19) 65

5.14 Saliva en el diagnóstico de diabetes..... 67

5.14.1 Propuesta de procedimiento para analizar la saliva para el diagnóstico de diabetes en saliva 72

5.14.2 Análisis de glucosa 73

CONCLUSIONES..... 74

REFERENCIAS 75



INTRODUCCIÓN

El término “diabetes” es un vocablo de origen griego (dia: a través; betes: pasar) que hace alusión a la excesiva excreción de orina que semeja a un sifón. Este concepto se le atribuye a Areteo de Capadocia (s. II d.C.), más tarde se agrega la palabra latina mellitus haciendo alusión a la orina dulce. Actualmente, los niveles de glucosa en suero se utilizan para diagnosticar y controlar el proceso de la enfermedad, sin embargo, la recolección de suero para medir la glucosa tiene sus propias desventajas, al ser un procedimiento invasivo, doloroso y el riesgo de procesos infecciosos en casos donde no se sigue una asepsia estricta.

La detección, el diagnóstico y el pronóstico de diversas enfermedades se basan en utilizar muestras de sangre, sin embargo, la saliva es un biofluido con un pH de 6.5 a 7.2 producida por las secreciones de las glándulas salivares mayores principalmente y de las glándulas salivares menores, la saliva contiene 99% agua, electrolitos y componentes orgánicos disueltos en ella. Además de desempeñar funciones biológicas como la lubricación de las mucosas, masticación, deglución y digestión, la saliva puede reflejar el estado fisiológico y patológico del cuerpo.

La saliva humana es un reservorio de diferentes proteínas y péptidos en los últimos años, se ha hecho evidente que los componentes salivales se alteran de manera detectable en respuesta a ciertos estados de enfermedad.



OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica del uso de la saliva como método auxiliar de diagnóstico de diabetes.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA DIABETES MELLITUS

El Papiro de Ebers, que fue escrito alrededor del año 1500 a. C., describe entre otras dolencias y sus remedios, una condición de "vaciado de orina demasiado grande" tal vez una referencia a la diabetes mellitus. Para el tratamiento de esta afección, los antiguos médicos egipcios estaban abogando por el uso de granos de trigo, frutas y cerveza dulce (Fig.1).

Los médicos en la India, aproximadamente al mismo tiempo, desarrollaron lo que se puede describir como la primera prueba clínica para la diabetes. Observaron que la orina de personas con diabetes atraía hormigas y moscas. Llamaron a la condición "madhumeha" u "orina de miel". Los médicos indios también notaron que los pacientes con "madhumeha" sufrían sed extrema y mal aliento (probablemente debido a la cetosis).¹



Figura 1 Papiro de Ebers.³

El término “diabetes” es un vocablo de origen griego (dia: a través; betes: pasar) que hace alusión a la excesiva excreción de orina que semeja a un sifón. Este concepto se le atribuye a Areteo de Capadocia (s. II d.C.), quien esbozó la sintomatología, naturaleza progresiva y el resultado fatal del padecimiento. Este personaje infería que la diabetes se trataba de “la fundición de la carne hacia la orina”.² Además fue el primero en distinguir entre lo que ahora llamamos diabetes mellitus y diabetes insípida. El griego Claudio Galeno (s. II d. C.) introdujo la hipótesis de que la diabetes se debía a un agotamiento de los riñones, idea que perduró por varios siglos² (Fig.2).



Figura 2. Areteo de Capadocia ⁴

En el siglo VII d.C. en China, Li Hsuan señaló que los pacientes con diabetes eran propensos a forúnculos e infecciones pulmonares. Él prescribió evitar el sexo y el vino como tratamiento para la diabetes.¹



Avicena, o Ibn-Sina (980–1037 d. C.), un médico de la corte de los califas de Bagdad, describió detalladamente de la diabetes sus características clínicas, como la orina dulce y el aumento del apetito, y las complicaciones, como la gangrena diabética y la disfunción sexual.¹

Paracelso (1494-1541), evaporó la orina de pacientes diabéticos y observó un polvo blanco como residuo. Pensó incorrectamente que este residuo consistía en sal y procedió a atribuir sed y micción excesiva en estos pacientes a la deposición de sal en los riñones. En 1670, Thomas Willis en Oxford notó el dulce sabor de la orina de pacientes con diabetes. Thomas Cawley, en 1788, fue el primero en sugerir el vínculo entre el páncreas y la diabetes después de observar que las personas con lesión pancreática desarrollaron diabetes.¹

En 1776, el fisiólogo británico Matthew Dobson (1713–1784) en sus Experimentos y observaciones sobre la orina en diabéticos fue el primero en mostrar que la sustancia de sabor dulce en la orina de los pacientes con diabetes era el azúcar. También notó el sabor dulce del suero en estos individuos y descubrió la hiperglucemia, presentó la teoría de que la diabetes era una enfermedad sistémica, en lugar de uno de los riñones.¹

En 1815, Eugene Chevreul en París demostró que el azúcar en la orina de las personas con diabetes era glucosa. Von Fehling desarrolló una prueba cuantitativa de glucosa en orina en 1848. Así, en el siglo XIX, la glucosuria se convirtió en un criterio diagnóstico aceptado para la diabetes.¹

Los experimentos de Claude Bernard (1813 a 1878) aportaron conocimientos muy importantes acerca de esta enfermedad, demostró que en la vena hepática de perros alimentados ya sea con azúcares o con proteínas solamente, se encontraban cantidades elevadas de glucosa, hecho que señaló que dicho azúcar podría ser producido a partir de otros compuestos y apuntaba al hígado como el responsable de tal producción. Fig. 3. Además, comprobó la existencia de glucógeno en el hígado, lo que apoyaba las anteriores evidencias de que el cuerpo podía sintetizar sus propios compuestos químicos y que el hígado era un reservorio de glucosa.²



Figura 3 Claude Bernard ⁵

También introdujo el término “umbral renal para la glucosa”, demostrando que aparecía glucosuria cuando las concentraciones sanguíneas de este azúcar eran demasiado altas, o cuando el umbral renal era muy bajo (glucosuria renal). Todos los estudios de Bernard lo llevaron a establecer que la DM se debía a una anomalía del metabolismo de los azúcares.²

Appolinaire Bouchardat (1806 a 1886) recomendaba a sus pacientes el ejercicio diciéndoles: “usted se ganará el pan con el sudor de su frente”; demostrando que la glucosuria mejoraba con la actividad física. Recomendaba a sus pacientes que comieran lo menos que pudieran y que probaran diariamente su propia orina para verificar su control. ²

William Prout (1785-1850) fue el primero en describir el coma diabético y Wilhelm Petters en 1857 demostró la presencia de acetona en la orina de pacientes con diabetes. Adolf Kussmaul (1822-1902) propuso que la acetonemia era la causa del coma diabético. Henry Noyes en 1869 describió la retinopatía en una persona con diabetes avanzada.¹

John Rollo (1749-1809), cirujano general del ejército británico, agregó el término "mellitus" (derivado de la palabra griega para miel) a "diabetes" para distinguirlo de la diabetes insípida.¹

Paul Langerhans (1847-1888) con su célebre descubrimiento reportado en 1869, aportó conocimientos que fueron claves para otros investigadores en el entendimiento de la DM. Se trata del descubrimiento de formaciones semejantes a islas en el páncreas, que diferían de los acinos. Sin embargo, no fue sino hasta 1893 que el histopatólogo francés Gustave E. Laguesse sugirió que estas formaciones pancreáticas podían tener una función endocrina. Les llamó entonces "islotos de Langerhans".²

En lo que respecta al papel que juega el páncreas en la patogénesis de la diabetes, se hicieron interesantes observaciones cuya mención es importante.²

El descubrimiento de insulina por Frederick Banting y Charles Best fue el paso final para identificar la sustancia cuya deficiencia se había postulado como responsable del desarrollo de diabetes¹ (Fig.4).Tabla 1.



Figura 4 Frederick Banting y Charles Best⁶

Tabla 1. Cronología de la diabetes mellitus

Circa 1500 a. C., papiro Ebers	Primera referencia escrita a la diabetes por médicos egipcios antiguos
230 a. C., Apolonio de Memphis	El nombre diabetes (del griego "pasar") dado a la enfermedad
Primer siglo DC, Aulo Cornelio Celso	Primera descripción clínica de diabetes.
Siglo II DC, Areteo de Capadocia Aetius de Amida	Acuña el término diabetes y hace una descripción particular sobre esta enfermedad, destacando la emaciación. Recomienda el tratamiento dietético, incluyendo además extractos de plantas medicinales.
Siglo V dC, Susruta y Charaka, India	Primera distinción entre diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2
Siglo IX, Avicena	Propone que la diabetes podría deberse al mal funcionamiento del hígado. Recomendaba entre otras medidas al ejercicio como tratamiento.
Siglo XVI, Thomas Willis	Instituye el degustar la orina como una prueba diagnóstica. Recomendaba dietas hipocalóricas y restringidas a ciertos alimentos como parte del tratamiento.
1776, Mathew Dobson, Inglaterra	Determinado que la sustancia de sabor dulce en la orina de las personas diabéticas es el azúcar.
1788, Thomas Cowley, Inglaterra	Primer vínculo entre diabetes y páncreas.
Siglo XIX, Appolinaire Bouchardat Arnoldo Cantani Bernard Naunyn	Recomienda a sus pacientes diabéticos el ejercicio, les restringe el pan y la leche, y les señala que deben comer lo menos que puedan. Señala que el paciente mismo puede decidir cuánto debe comer, siempre y cuando no aparezca glucosa en orina. Recomienda que la dieta de un paciente diabético debe ser de restricción calórica y no de alimentos en particular.
1869, Paul Langerhans, Alemania	Descubrimiento de pequeños grupos de células en el páncreas, no drenados por los conductos pancreáticos. Estos grupos de células más tarde llamados "islotos de Langerhans"
1889, Oscar Minkowski, Joseph von Mehring, Alemania	Eliminación del páncreas en perros que causa el desarrollo inmediato de diabetes.

1893, Edouard Laguesse, Francia	Los islotes de Langerhans podrían ser la fuente de sustancia antidiabética
Siglo XX, Frederick M. Allen E.P. Joslin La American Diabetes Association (ADA) Jenkins	Instituye sus famosos regímenes dietéticos en el tratamiento del paciente diabético, logrando mejorar su supervivencia, a pesar de la pérdida de peso que ocurría con estas medidas. También emplea la “dietoterapia” en sujetos diabéticos. En 1979 emite recomendaciones sobre la dieta y el ejercicio en el manejo del paciente diabético. Esto es reconocido por la OMS más tarde. En 1980 enfatiza la importancia de la fibra de la dieta en el control glucémico.
En la década de 1990	Se reconoce que las recomendaciones sobre la dieta y el ejercicio del diabético deben planearse para cada caso individualmente, sin una prescripción generalizada, como la que hiciera la ADA anteriormente en sus recomendaciones.
1907, Georg Zuelzer, Alemania	El extracto pancreático "acomatol", producido por Zuelzer, disminuyó la glucosuria y aumentó el pH de la sangre en perros diabéticos
1921–1922, Frederick Banting, Charles Best, James Collip y John J.R. Macleod, Canadá	Se ha demostrado que los extractos pancreáticos del perro disminuyen la glucosuria. Primer uso clínico exitoso de extracto pancreático refinado para pacientes diabéticos. Eli Lilly Company comienza a trabajar en el desarrollo comercial de insulina
1928, Alemania	Synthalin: un derivado de guanidina administrado por vía oral para el tratamiento de la diabetes
1939, C. Ruiz, L.L. Silva, Argentina	Propiedades hipoglucémicas de antibióticos de sulfonamida observadas por primera vez
1958, Frederic Sanger, Gran Bretaña	Premio Nobel por la fórmula estructural de la insulina bovina.
1959, Rosalyn Yalow y Salomon Berson, EE. UU.	Desarrollo de radioinmunoensayo. Rosalyn Yalow recibió el Premio Nobel de RIA en 1977
1966, Universidad de Minnesota, EE. UU	Primer trasplante de páncreas realizado
1969, Dorothy Hodgkin, Gran Bretaña	Descripción de la estructura tridimensional de la insulina porcina mediante cristalografía de rayos X



1978, Robert Crea, David Goeddel, EE. UU.	Producción de insulina humana utilizando tecnología de ADN recombinante.
1985, Ora M. Rosen, EE. UU.	Clonación del gen que codifica el receptor de insulina humana
1993, Ensayo de control y complicaciones de la diabetes, EE. UU.	Relación del control metabólico de la diabetes tipo 1 con el desarrollo de complicaciones diabéticas.
1998, Estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido, Gran Bretaña	Relación del control metabólico de la diabetes tipo 2 con el desarrollo de complicaciones diabéticas.
2001, Programa de Prevención de Diabetes, EE. UU.	Relación de la dieta y el ejercicio con la tasa de desarrollo de diabetes tipo 2 en población de alto riesgo
2003, Proyecto Genoma Humano	Secuenciación del genoma humano.
2008, Resultados del ensayo ACCORD publicados	Efectos del estricto control glucémico sobre los resultados cardiovasculares en personas con diabetes
2013, Resultados del ensayo Look AHEAD publicado	Efectos de las intervenciones de dieta intensiva y pérdida de peso sobre los resultados cardiovasculares en personas con diabetes



CAPÍTULO II GLÁNDULAS SALIVARES

GENERALIDADES HISTOLÓGICAS

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas, con secreción mixta que vierten su contenido en la cavidad bucal, se encargan de la producción y secreción de la saliva la cual humedece y protege la mucosa bucal. Estas se clasifican, de acuerdo a su tamaño e importancia funcional, en glándulas salivares mayores y menores.

Las glándulas salivales principales o mayores son las más voluminosas y constituyen verdaderos órganos secretores, son tres pares de glándulas localizadas fuera de la cavidad oral que desembocan en ella por medio de sus conductos principales. Se denominan: parótidas, submaxilares o submandibulares y sublinguales.

Las glándulas salivares menores, secundarias o accesorias se encuentran distribuidas en la mucosa y submucosa de los órganos del sistema bucal, de acuerdo a su ubicación: labiales, genianas, palatinas y linguales, son glándulas pequeñas y numerosas se estima que el ser humano posee una cantidad de 450 a 800, localizadas muy próximas a la superficie interna de la boca, a la que están conectadas por conductos cortos.

Las unidades secretoras de las glándulas salivares están representadas por adenómeros acinosos, los cuales vierten su secreción a la cavidad bucal por medio de un sistema de conductos excretorios, adenómeros y conductos constituyen el parénquima o porción funcional de las glándulas, en las glándulas mayores el tejido conectivo constituye una cápsula periférica de la cual parten tabiques que dividen al parénquima en lóbulos y lobulillos⁷.

PARÉNQUIMA GLANDULAR

El adenómero es una agrupación de células secretoras de morfología piramidal, las cuales vierten su secreción por su cara apical a la luz central del mismo. En las glándulas salivales los adenómeros son acinosos o tubuloacinosos, a partir de cada uno de ellos se origina un conducto, cuya pared está formada por células epiteliales de revestimiento y cuya luz es continuación de la luz del acino⁷ (Fig.5).

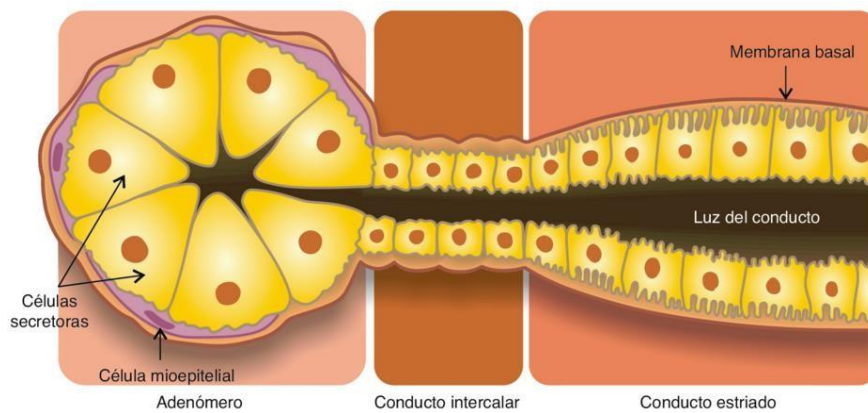


Figura 5 Organización del parénquima interlobulillar de las glándulas salivales ¹⁰

Existen tres variedades de acinos, de acuerdo a su organización y al tipo de secreción de sus células: acinos serosos, mucosos y mixtos.

Los acinos serosos son pequeños esferoidales, están constituidos por células serosas las cuales poseen la estructura típica de las células que sintetizan, almacenan y secretan proteínas. Los cuales producen una secreción líquida rica en proteínas, semejante al suero de donde procede su nombre de serosos, los acinos serosos presentan un contorno redondeado y una luz central muy pequeña⁷.

Los gránulos de las células serosas contienen las siguientes sustancias: amilasas, peroxidasa, lactoperoxidasas, lisozimas, ribonucleasas, desoxirribonucleasas,

lipasas, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento epidérmico, mucinas, etcétera.

La proteína más abundante aportada a la saliva por los acinos serosos es la amilasa salival o ptilina, una enzima que degrada el almidón y el glucógeno.

La amilasa salival se produce por las glándulas parótidas principalmente, en segundo lugar por las submaxilares, la lipasa salival se origina en las pequeñas glándulas de von Ebner ubicadas en la lengua⁷ (fig. 6).

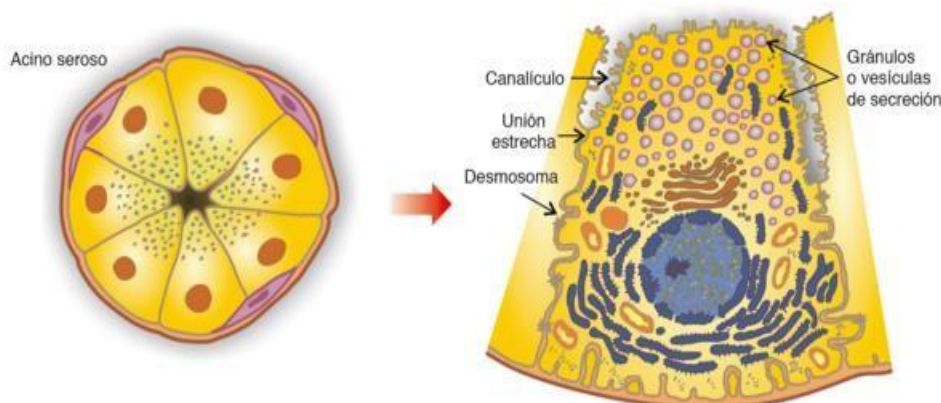


Figura. 6 Esquema de adenómero seroso con MO y de las células serosa que los forman con MET.¹⁰

Los acinos mucosos son más voluminosos que los serosos y su morfología es con frecuencia tubuloacinososa, sus células globosas están cargadas de grandes vesículas que contienen mucinógeno. Las vesículas de secreción desplazan al núcleo que aparece aplanado y comprimido contra la cara basal de las células, debido a que producen una secreción viscosa, los acinos mucosos poseen una luz bastante amplia. En general, se describe que la secreción de las células mucosas se produce a través de un mecanismo similar al de las células serosas, es decir por exocitosis merocrina⁷(fig 7).

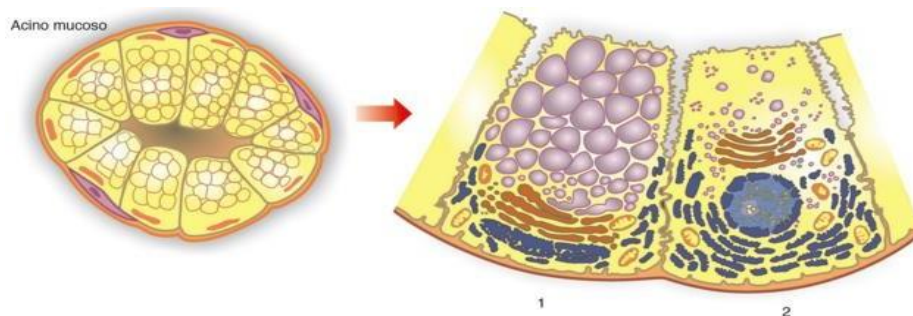


Figura 7 Esquema de adenómero mucoso con MO y de las células mucosas que los forman con MET. 1 y 2 corresponde a las células mucosas en distintas fases de secreción.¹⁰

Los acinos mixtos están formados por un acino mucoso provisto de uno o más casquetes de células serosas denominados semilunas serosas o semilunas de Gianuzzi.

En función del predominio de uno u otro tipo de acinos en la composición de las diferentes glándulas salivales estas se denominan: Serosas puras: cuando están constituidas en su integridad por acinos de tipo seroso como es el caso de las parótidas y las glándulas linguales de von Ebner. Mucosas: si predominan los acinos de este tipo; o bien mixtas: cuando exhiben en diferente proporción acinos serosos, mucosos y mixtos, las glándulas mixtas son las más abundantes en el organismo humano⁷ (Fig.8).

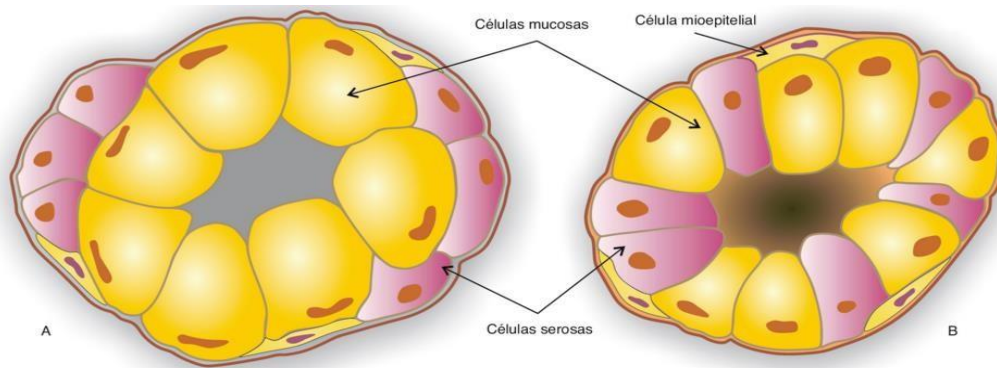


Figura 8 Acino mixto. A) interpretación clásica. B) interpretación basada en observaciones con MET de materiales fijados por congelación rápida.¹⁰



SISTEMA DUCTAL

En las glándulas salivales mayores cada lobulillo está formado por una cierta cantidad de acinos, cuyos conductos excretores van uniéndose progresivamente hasta originar un conducto de mayor calibre que al fin sale del lobulillo. Los conductos que se ubican dentro del lobulillo se denominan por esa razón, intralobulillares y pueden dividirse en dos categorías:

- los conductos intercalares (o piezas intercalares de Boll)
- los conductos estriados (también denominados excretores o granulosos).

A su vez, los conductos que corren por los tabiques de tejido conectivo fuera del lobulillo se denominan conductos excretores terminales o colectores, estos conductos son en sus primeros tramos interlobulillares y a medida que confluyen entre sí se denominan interlobulares. La unión de estos últimos originará el conducto excretor principal.

- Conductos intercalares: son los primeros que se originan a partir de cada acino. Poseen un calibre muy pequeño y se encuentran comprimidos por las unidades secretoras.

Los conductos o piezas intercalares cumplen una función pasiva en el transporte de la saliva primaria formada por las células acinares. fig. 9B

- Conductos estriados: constituidos por la unión de dos o más conductos intercalares, son de mayor diámetro.

La denominación de conducto excretor secretor se debe a que no solo transportan la secreción acinar (saliva primaria, si no que sus células intervienen de forma activa realizando intercambios iónicos, transformando así la saliva primaria en saliva secundaria.) La saliva primaria es el líquido producido por las células acinares y está constituida por productos de secreción, agua y pequeñas moléculas.

La saliva primaria, que se puede obtener por micropunción de los conductos intercalares es isotónica o ligeramente hipertónica con respecto al plasma sanguíneo. Presenta una concentración de K^+ baja en relación a la de Na^+ , pero significativamente mayor que la concentración de K^+ en el plasma. Una vez que la saliva primaria pasa por los conductos estriados sus células reabsorben de forma activa el Na^+ , en contra de un gradiente electroquímico y secretan K^+ . La cantidad de K^+ secretado no equilibra la cantidad de Na^+ reabsorbido, por lo que la saliva permanece hipotónica.⁷

También a este nivel se reabsorbe cloruro y se libera bicarbonato. La saliva secundaria resultante es hipotónica tiene bajas concentraciones de Na^+ y Cl^- y alta concentración de K^+ con respecto al plasma, pero las cantidades de esos iones varían cuando cambia el índice de flujo salival. fig. 9A

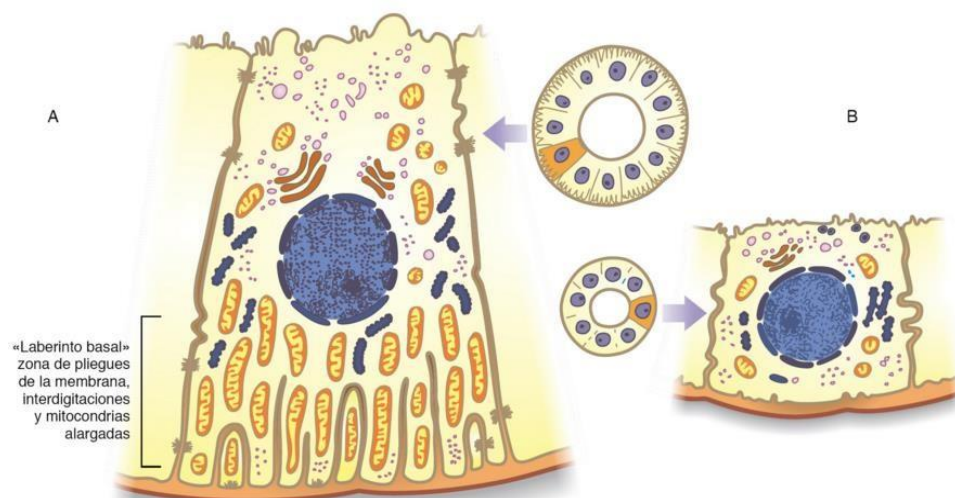


fig. 9 A y B Esquema los conductos intralobulillares y de sus células en MOy MET. A) conducto estriado . B) conducto intercalar ¹⁰



- Conductos excretores o colectores: las porciones iniciales de estos conductos son de ubicación interlobulillar corren por los tabiques colectivos que separan los lobulillos glandulares. Se caracterizan por estar revestidos por un epitelio cilíndrico simple de citoplasma eosinófilo con pocas estriaciones basales que gradualmente desaparecen.

Por su estructura se cree que los conductos excretores también participan en intercambios iónicos, modificando la saliva por reabsorción de electrolitos principalmente Na^+ y Cl^- . El conducto principal que desemboca en la cavidad oral está tapizado finalmente por epitelio plano estratificado al igual que la mucosa bucal, en todos sus tramos, las células epiteliales de los conductos son ricas en citoqueratinas⁷.

ESTROMA GLANDULAR

El parénquima glandular está inmerso en un tejido conectivo que lo divide, sostiene y encapsula, este tejido conectivo recibe la denominación de estroma y a través de él se lleva a cabo la irrigación y la inervación de las glándulas salivales.⁷

En las glándulas parótidas y submaxilares, la cápsula de tejido conectivo denso está bien desarrollada, en cambio en las sublinguales es muy delgada. De la cápsula surgen tabiques que delimitan los lobulillos y lóbulos del parénquima.

En el interior de cada lobulillo el estroma está representado por una delgada capa de tejido conectivo laxo, provista de abundantes fibras reticulares que sostiene los acinos y conductos acompañando a los numerosos capilares periductales, preacinares y a las terminaciones nerviosas que llegan hasta las células secretoras. Además de fibroblastos el tejido conectivo estromático contiene abundantes plasmocitos, mastocitos, macrófagos y numerosos linfocitos que a veces migran a través del epitelio ductal.⁷

Los plasmocitos tienen a su cargo la producción local de inmunoglobulinas particularmente inmunoglobulina A destinada a la saliva, las moléculas de IgA producidas por los plasmocitos son secretadas en forma de dímeros. Estos dímeros son captados mediante pinocitosis por las células de los acinos serosos de los conductos intercalares y de los estriados, recibiendo un agregado proteico que protege a las moléculas de la proteólisis. El conjunto del dímero y el componente secretor conforman la inmunoglobulina A secretora (IgAs) que es la forma completa del anticuerpo que se segrega mediante un mecanismo de transcitosis a la saliva. La IgAs es resistente a la acción enzimática y cumple un importante papel en relación con las funciones defensivas de la saliva, estos anticuerpos salivales dificultan la adhesión de los microorganismos a la mucosa bucal⁷.

INERVACIÓN

El control de la secreción salival se ejerce por el sistema nervioso autónomo. Las glándulas salivales poseen una doble inervación secretomotora simpática y parasimpática. La salivación fisiológica es el resultado de los efectos concertados de ambas inervaciones; si predomina una sobre la otra, varía la composición de la saliva. A las glándulas mayores llegan fibras simpáticas postganglionares que proceden del ganglio cervical superior. La inervación parasimpática se realiza a través de fibras nerviosas de los pares craneales VII (facial) y IX (glossofaríngeo), que inervan las glándulas submaxilares, sublinguales y parótida respectivamente⁷(fig. 10).

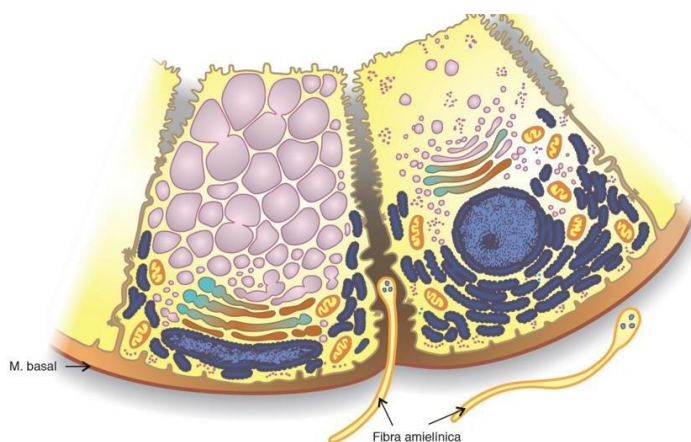


Figura 10 Esquema de las terminaciones nerviosas entre las células epiteliales y en la región subepitelial.¹⁰



GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES

Las glándulas salivales mayores incluyen las parótidas, las submandibulares y sublinguales, son las encargadas de secretar el líquido, inodoro y viscoso llamado saliva.

PARÓTIDA

Las glándulas parótidas están localizadas lateral y posteriormente a las ramas de la mandíbula y a los músculos maseteros, dentro de vainas fibrosas rígidas, y drenan anteroposteriormente por vías de conductos únicos que entran en el vestíbulo bucal frente al segundo molar maxilar.⁸

Son las glándulas salivales más grandes, ya que alcanzan un peso promedio de 25 a 30 gramos. Las parótidas se ubican a cada lado de la cara, en la celda parotídea, por detrás del conducto auditivo externo.⁷

De consistencia firme y de aspecto multilobulillado, se encuentra alojada en un compartimento que le forma la fascia parotídea, la cual emite prolongaciones a los lobulillos. El piso de la celda parotídea, más estrecho, está formado por un tabique irregular que le separa del compartimento destinado a la glándula submandibular, llamado tabique submandibuliparotideo.⁹

El conducto excretor principal de las parótidas, llamado de Stenon o Stensen, se abre en una pequeña papila de la mucosa del carrillo a la altura del primero o segundo molar superior. El nervio facial VII atraviesa a la glándula parótida⁷(fig.11).

El conducto parotídeo (de Stenon) tiene en su luz un diámetro medio de 3mm y una longitud de 3 a 4 cm; se desliza de tal manera que sigue una línea que, trazada superficialmente, va del borde libre del lóbulo de la oreja al subtabique; es caudal al arco cigomático; lo separa de él una distancia de 1.5 cm en el extremo posterior y de 1 cm en el anterior.⁹

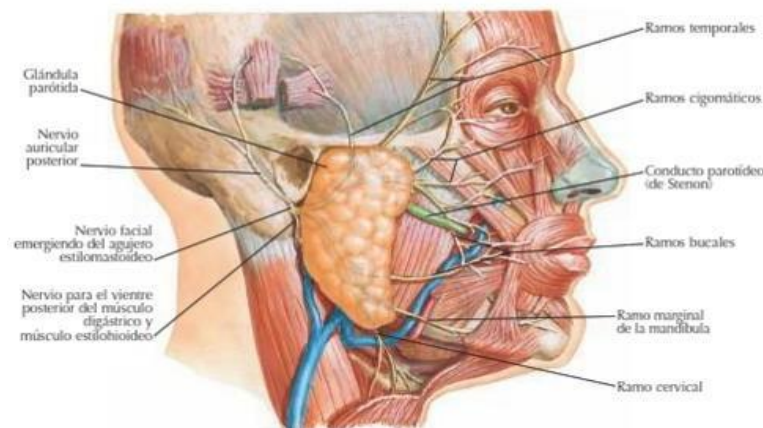


Figura 11 Ramos del nervio facial y glándula parótida¹¹

Inicialmente el conducto parotídeo está cubierto por la mencionada prolongación de la glándula; a continuación, se apega a la cara superficial del masetero, cruza su borde anterior, contornea luego el cuerpo adiposo de la mejilla y alcanza al buccinador, para después de un corto trayecto submucoso forma la pared yugal del vestíbulo de la boca, frente al cuello del segundo molar superior, una pequeña eminencia llamada papila parotídea, en cuya cima desemboca por un orificio pequeño.⁹



Las parótidas son glándulas acinares compuestas y contienen, únicamente, acinos de tipo seroso. Estas glándulas poseen una gruesa cápsula y una tabicación nítida en lóbulos y lobulillos, en los conductos estriados de la parótida humana se han descrito, además de las células claras y oscuras, otros dos tipos de células, el tipo I que correspondería a las células mioepiteliales y el tipo II, con núcleo dentado y escasos filamentos, que correspondería a una célula madre precursora. En los tabiques y dentro de los lobulillos existe una gran cantidad de adipocitos.⁷

La parótida es irrigada por múltiples ramitos colaterales de las arterias que están en su espesor: carótida externa, maxilar, temporal superficial, transversa de la cara, auriculares, anterior y posterior. La circulación venosa se efectúa por las venas intraparotídeas que, en última instancia, son afluentes mediatos o inmediatos de la yugular externa. La circulación linfática, que hace un relevo inicial en los linfonodos intraparotídeos, es tributaria de los linfonodos de la cadena yugular y de algunos que se encuentran en el trayecto de la yugular externa.⁹

La secreción salival de las parótidas es rica en amilasa y contiene, además, proteínas ricas en prolina, proteína parotídea secretora rica en leucina y cierta cantidad de sialomucinas y sulfomucinas ⁷. tabla 2

SUBMAXILARES O SUBMANDIBULARES

Estas glándulas pueden pesar de 8 a 15 gramos. Se localizan en el triángulo submandibular, por detrás y debajo del borde libre del músculo milohioideo, desembocan, a través del conducto de Wharton, en las carúnculas sublinguales, a cada lado del frenillo lingual. Fig.12

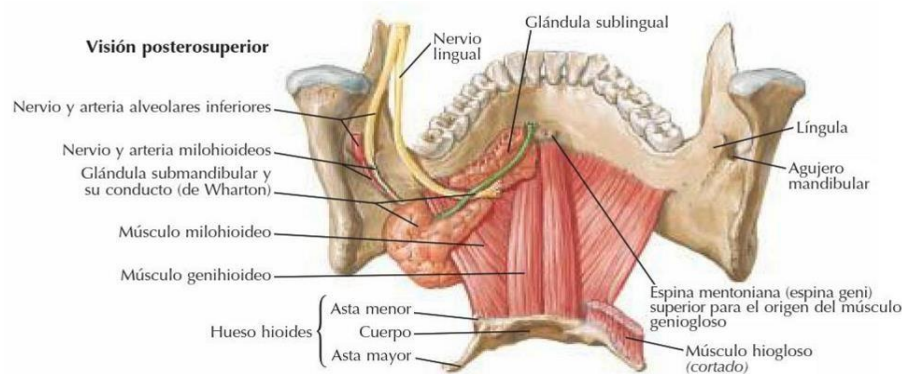


Figura 12 Glándula submandibular y conducto de Wharton.¹¹

El conducto submandibular, de unos 5 cm de largo, surge de la porción de la glándula que está situada entre los músculos milohioideo e hiogloso. A su paso desde la porción lateral a la medial, el nervio lingual forma un asa bajo el conducto, que discurre anterior mente y se abre en uno a tres orificios en una pequeña papila sublingual junto a la base del frenillo lingual.⁷

La irrigación arterial de las glándulas submandibulares proviene de las arterias submentonianas. Las venas acompañan a las arterias. Los vasos linfáticos de las glándulas finalizan en los nódulos linfáticos cervicales profundos, sobre todo en el nódulo yuguloomohioideo.⁸



En función al tipo de acinos y de la secreción producida, las submaxilares son glándulas tubuloacinares seromucosas, ya que existen en ellas acinos serosos y acinos mixtos. Se estima que la relación de las estructuras serosas con respecto a las mucosas es de diez a una.⁷

El sistema ductal se caracteriza porque los conductillos intercalares son más cortos que los de la glándula parótida, mientras que los conductos estriados son más largos. La saliva producida por las glándulas submaxilares es más viscosa que la parotídea y contiene glicoproteínas sulfatadas, cistatinas, y otras proteínas. En esta secreción se han identificado factores de crecimiento nervioso y epidérmico; este último favorece la cicatrización en caso de heridas a nivel de la mucosa bucal⁷. Tabla 2

SUBLINGUAL

Son las más pequeñas de las glándulas salivales principales, su peso medio es de 3 gramos se encuentran ubicadas profundamente en el tejido conectivo del piso de la boca entre este y el músculo milohioideo (fig.13).⁷

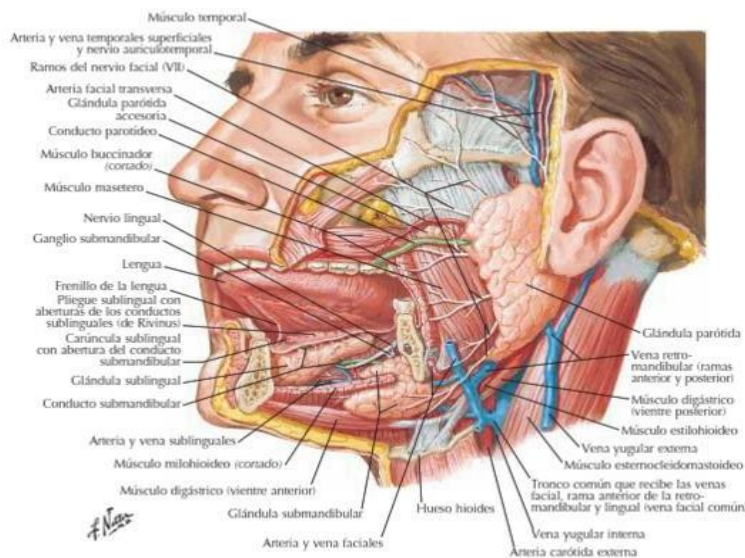


Figura 13. Glándulas salivales mayores.¹¹

El conducto excretor principal es el conducto de Bartholin, que desemboca en la carúncula lingual muy próximo al conducto de Wharton de las glándulas submaxilares. Existe cierto número de conductos excretores accesorios pertenecientes a las unidades glandulares menores que se abren a los lados del frenillo lingual, entre los cuales, el más importante es el conducto de Rivinus.⁷

La irrigación arterial de las glándulas sublinguales proviene de la arteria sublingual y submentoniana, ramas de las arterias lingual y facial respectivamente.⁸

De acuerdo a su estructura las glándulas sublinguales son compuestas tubuloacinosas y tubulares, mientras que por el tipo de acinos y la secreción que producen son glándulas mucoserosas. Presentan un predominio neto de los componentes mucosos, la mayoría de los cuales son en realidad acinos mixtos.⁷

Tabla 2

tabla 2. Principales características anatomohistológicas y funcionales de las glándulas salivales mayores.

	Glándula parótida	Glándula submaxilar	Glándula sublingual
Localización	Detrás del conducto auditivo externo (fosa parotídea)	del Triángulo submandibular cerca del ángulo de la mandíbula	Región anterior del piso de la boca
Secreción	Serosa pura	Mixta (seromucosa)	Mixta (mucoserosa)
Acinos	Serosos	Serosos y mixtos con predominio seroso	Mucosos y mixtos con predominio mucoso
Conductos intercalares	Largos y delgados	y Cortos	Muy poco desarrollados
Conductos estriados	Bien desarrollados	Más largos que en la parótida	Muy cortos con pocas estriaciones
Conducto principal	Stenon	Wharton	Bartholin (y varios conductos menores)
Capsula	Bien definida	Bien definida	Muy delgada, poco definida
Otras características	Adipocitos muy abundantes.	Numerosos adipocitos	Ausencia de adipocitos



GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

A excepción de las glándulas linguales de von Ebner que son serosas, todas las glándulas salivales menores restantes son mixtas con predominio mucoso.

Se ha calculado que la secreción diaria de las glándulas salivales menores presenta solo un 6 a 10 % del volumen total de la saliva, sin embargo, se estima que estas glándulas elaboran más del 70% de las mucinas de la saliva total y producen cantidades importantes de IgAs, lisozimas, fosfatasas ácidas salivales.⁷

LABIALES

Están constituidas por diversos acúmulos acinares cada uno provisto de cordones excretores pequeños y cortos que se abren a la cara interna de los labios. La presencia de estas glándulas confiere un aspecto granular a la superficie de la mucosa labial, las glándulas labiales aportan solo una fracción muy pequeña del volumen total de la saliva, pero esta contribución es fundamental, ya que aportan más de un tercio de IgAs que existe en la misma.⁷

GENIANAS

También llamadas bucales o vestibular y desde el punto de vista anatómico comprenden dos grupos:

- las genianas o yugales
- las retromolares o molares

En la zona molar las glándulas se encuentran en la profundidad de la mucosa, los conductos excretores poseen una luz amplia y están revestidos por epitelio pseudoestratificado o biestratificado.⁷

PALATINAS

Profundamente a la mucosa del paladar se hallan las glándulas palatinas que secretan moco, las aberturas de los conductos de estas glándulas otorgan un aspecto de hoyuelos a la mucosa palatina.⁸

Son numerosas unidades glandulares que constituyen según su localización, tres grupos diferentes que se ubican en la submucosa de paladar duro, paladar blando, la úvula y el pliegue glosopalatino o pilar anterior del istmo de las fauces, se estima que existen unos 250 lobulillos glandulares en paladar duro, alrededor de 100 en el blando y unos 12 en la úvula⁷ (fig.14).

Las glándulas palatinas poseen un sistema ductal bien desarrollado y las células del epitelio expresan citoqueratina, cumplen con una función protectora tanto a nivel local, como por su aporte de mucinas a la saliva total. La saliva que produce contiene también una considerable proporción de cistatinas y amilasa.⁷

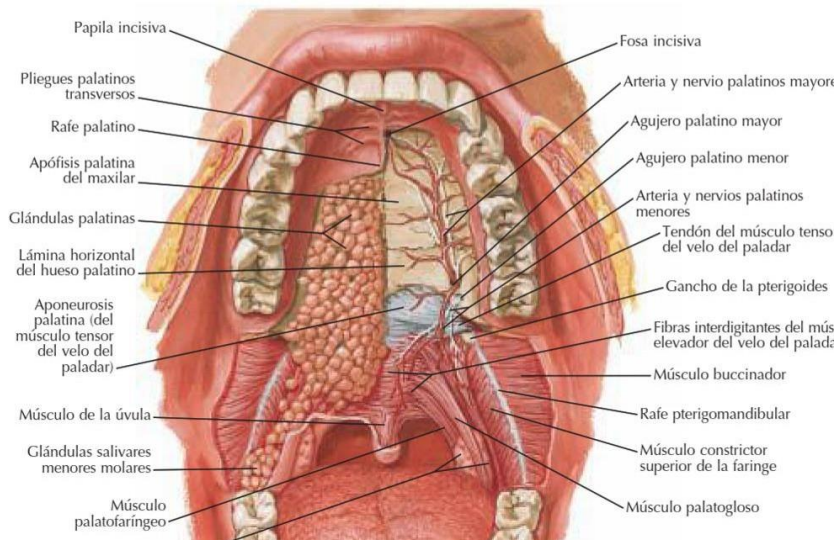


Figura 14 Glándulas palatinas.¹¹



LINGUALES

El órgano lingual se caracteriza por presentar tres grupos de sistemas glandulares: las glándulas linguales anteriores llamadas también de Blandin y Nuhn, los dorsos posteriores o de Weber, y las glándulas serosas de von Ebner.⁷

- Las glándulas de Blandin y Nuhn son dos masas glandulares voluminosas, constituidas por numerosos islotes o lobulillos de acinos localizados entre los adipocitos y los haces musculares de la región de la punta de la lengua en la proximidad de la superficie ventral.⁷

La secreción de estas glándulas cumple un papel fundamental a nivel local para la protección de la cara lingual de los dientes anteriores además de aportar mucinas a la saliva total.⁷

- Las glándulas de Weber son formaciones glandulares bilaterales, básicamente mucosas que se localizan en la zona dorsal de la raíz lingual, la secreción de estas glándulas cumple una función mecánica y defensiva, limpia dichas criptas, evita la acumulación de restos celulares y la proliferación de microorganismos.⁷

- Glándulas de von Ebner: se trata de un grupo impar de pequeñas masas glandulares que se distribuyen en el dorso y bordes laterales de la lengua en la región de la V lingual, sus conductos excretores desembocan en los surcos circunvalado de las papilas caliciformes y en el pliegue que separa cada papila foliada de su vecina. fig.15 Las glándulas de von Ebner se destacan de las demás glándulas salivales menores por sus características estructurales y funcionales: son las únicas entre ellas constituidas exclusivamente por acinos serosos y participan principalmente en los procesos sensoriales, defensivos y digestivos. ⁷

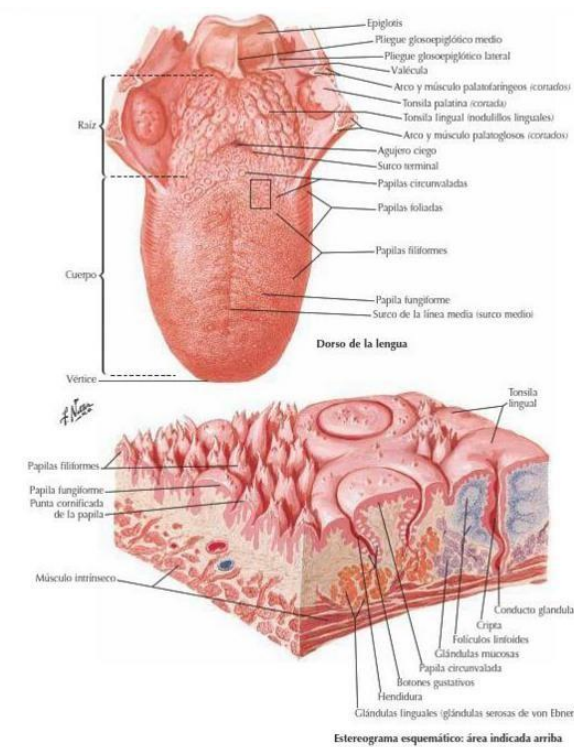


fig.15 Glándulas de von Ebner¹¹



El componente proteico más abundante de la saliva de las glándulas de von Ebner, es un miembro de la familia de las lipocalinas y participa en la percepción del gusto. Por otra parte, la secreción de las glándulas de von Ebner contiene gustina, una anhidrasa carbónica que modula el balance iónico, hídrico y ácido o base protegiendo de la apoptosis a las células receptoras del gusto, así mismo estas glándulas aportan IgAs, lisozimas y peroxidasas, que contribuyen a la protección de la mucosa frente al ataque microbiano.

La saliva de las Glándulas de von Ebner contiene una potente lipasa capaz de iniciar la digestión de los componentes lipídicos de la dieta y de continuar actuando en el medio ácido, ya que se vuelve más activa con pH ácido.⁷

CAPÍTULO III SALIVA

COMPOSICIÓN

La saliva es un líquido biológico de alta complejidad por su composición y sus diferentes funciones, el concepto de saliva total representa la combinación de componentes derivados de las secreciones de las glándulas salivales, del líquido crevicular, restos de alimentos y de los microorganismos bucales con sus productos metabólicos. Compuesta principalmente de agua (99%), electrolitos y componentes orgánicos disueltos en ella¹²(fig 16).

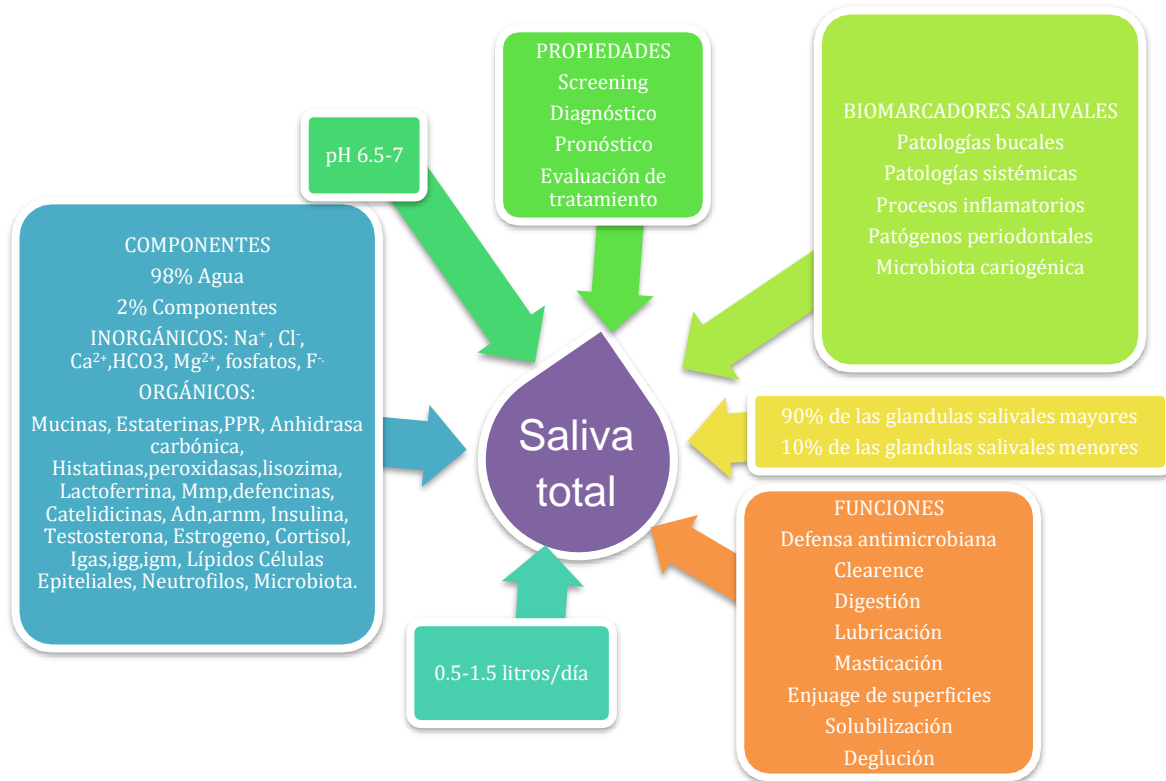


Figura 16 Componentes, propiedades y secreción de la saliva total humana. Adaptado de Rathnayake et al¹²



La saliva en la boca es un fluido hipotónico producido principalmente por tres pares de glándulas salivales mayores, las submandibulares, sublinguales y parótidas, junto con las secreciones de las glándulas de la submucosa y las glándulas salivales menores. La secreción de la glándula salival es un reflejo nervioso y el volumen secretado depende de la intensidad, el tipo de sabor, quimiosensorial, masticatorio o estimulación táctil.¹³

La secreción diaria fluctúa entre 500 y 1500 ml, con un volumen medio en la boca de 1,1 ml por día en el adulto, controlada por el sistema nervioso autónomo. En reposo la secreción oscila entre 0,25 y 0,35 ml/mn, proviene sobre todo de las glándulas submandibulares y sublinguales, ante estímulos sensitivos, eléctricos o mecánicos, el volumen puede alcanzar hasta 1,5 ml/mn.

El 99% de la saliva es agua mientras que el 1% restante, está constituido por moléculas orgánicas e inorgánicas, contiene electrolitos y macromoléculas como peroxidasa salival, enzimas con propiedades antimicrobianas y antioxidantes.¹³

La secreción de cada glándula salival tiene características en la cavidad bucal que al mezclarse constituye saliva mixta o total, esta saliva bucal es viscosa contiene prácticamente un 99% de agua y su pH se encuentra entre 6.8 y 7.2 que es el pH óptimo para que pueda actuar la amilasa salival o ptialina. Los principales componentes de la saliva son:

- Componentes proteicos y glucoproteínas: se trata de varias familias de moléculas salivales, principalmente, amilasa salival o ptialina, mucinas, lisozimas, IgAs, proteínas ácidas ricas en prolina, cistatinas, histatinas, estaterinas y , en menor cantidad eritropoyetina, catalasas, peroxidadas y lactoperoxidasas, anhidrasa carbónica secretora, IgM e IgG, tromboplastina, ribonucleasa, desoxirribonucleasa, calicreína, fosfatasa ácida, esterasa, factores de crecimiento nervioso y epidérmico, etcétera.
- Componentes orgánicos no proteicos: urea, ácido úrico, colesterol, AMP cíclico, glucosa, citrato, lactato, amoníaco, creatinina, etcétera.
- Componentes inorgánicos: Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, cloruros, fluoruros, tiocianatos, fosfatos, bicarbonatos, etcétera.⁷

Se ha estimado que el volumen de saliva que producen las glándulas salivales humanas puede llegar a 1,5 litros por día, pero la mayoría de los investigadores calculan un promedio de 600 -800 cc diarios. La cantidad de saliva secretada muestra un ritmo circadiano ya que varía en los diferentes momentos del día disminuyendo considerablemente durante las horas de sueño.⁷

Se estima que las glándulas parótidas y submaxilares, que secretan saliva especialmente en condiciones estimuladas, producen en conjunto entre el 80 y 90 % del volumen de la saliva diaria total y las sublinguales un 5% del mismo, las glándulas menores responsables básicamente de la saliva en reposo aportan entre el 5 y el 10 % del volumen diario total.

Los valores normales de flujo salival en reposo son 0.3 a 0.5 ml/min. Para producir y recolectar saliva estimulada se aplican gotas de una solución de ácido cítrico o similar en el dorso de la lengua o se hace masticar un trozo de parafina u otro material inherente, los valores normales de saliva estimulada son de 1 a 3 ml/min.⁷

Al variar el flujo salival también se producen cambios en la composición: la saliva estimulada tiene mayores concentraciones de Na⁺, Cl⁻, bicarbonatos y proteínas, y menores cantidades de urea, fosfatos y Mg⁺⁺.⁷

Actualmente la sialometría y la sialoquímica representan una alternativa cada vez más útil para el diagnóstico y/o seguimiento de numerosas enfermedades. En este sentido, los biomarcadores se definen como un parámetro objetivo y mensurable, que sirven como indicador de procesos fisiológicos, del progreso de una patología o del control de la respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.¹²

La diversidad de proteínas, péptidos y otras moléculas en la saliva pueden ser usados como biomarcadores salivales y convierte a este fluido en una potente herramienta de diagnóstico y detección de enfermedades, permite evaluar la evolución de tratamientos terapéuticos, los biomarcadores salivales pueden derivar tanto del hospedador como de la microbiota bucal¹². Fig 17

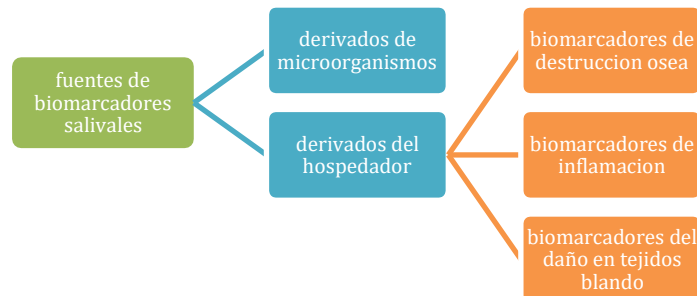


Fig. 17 Fuentes de biomarcadores salivales humanos. En: Abdul Rehman et al.¹²



Los péptidos y proteínas están presentes en baja concentración en la saliva tienen diversas funciones que presentan. La concentración de proteínas es aproximadamente de 300 mg dependiendo si es saliva total o de saliva parotídea.⁶ Diversos estudios proteómicos de la saliva han caracterizado entre 2.000 y 2.600 proteínas y péptidos; alrededor de un 26% de estos componentes se encuentran en la sangre y sólo 130 de las proteínas y/o péptidos forman la película adquirida, muchas de las proteínas y/o péptidos que se encuentran en la saliva son de origen microbiológico.¹²

Las glucoproteínas salivales conforman un amplio grupo con estructuras y funciones diversas, contribuyen a la formación de la película adquirida y determinan el perfil de colonización microbiana y sirven como primera línea de defensa de la cavidad bucal.

Entre las glucoproteínas salivales se incluyen:

- de mayor concentración
- de menor concentración
- los péptidos antimicrobianos ¹²



GLUCOPROTEÍNAS DE MAYOR CONCENTRACIÓN

MUCINAS

Las mucinas son una familia de proteínas altamente glicosiladas, secretadas por las glándulas exocrinas de todo el organismo, las de origen salival son sintetizadas por las células de los acinos mucosos de las glándulas submandibulares, labiales y sublinguales.¹²

Las mucinas tienen una elevada viscosidad debido a su alto contenido de glúcidos; esta propiedad le otorga un papel principalmente mecánico, emulsionando y facilitando el deslizamiento del bolo alimenticio por el tracto digestivo. Otra función de las mucinas es el de participar en la composición de la película adquirida, una capa altamente hidratada que protege el epitelio contra enzimas secretadas por los microorganismos y a los elementos dentarios de los daños mecánicos propios de la masticación. A partir de estudios genómicos, en humanos se han identificados 22 genes que codifican para alrededor de 16 tipos de mucinas diferentes.¹²

En la saliva se encuentran principalmente las mucinas MUC5AC, MUC5B (antes denominadas MG1) y MUC7 (antes MG2). Éstas podrían participar tanto en la modulación del número y tipo de microorganismos que colonizan la boca como en la composición de la película adquirida. Se proponen dos hipótesis para explicar cómo la MUC5B podría proteger las superficies bucales de la colonización bacteriana; la primera propone que la MUC5B, soluble en saliva, podría unir o aglutinar a bacterias y hongos, lo que permitiría su eliminación en estado planctónico (bacterias libres) por medio del flujo salival.¹²



La segunda hipótesis estaría relacionada con la estructura de las mucinas a través de sus cadenas de glucanos que repelen a las bacterias impidiendo la fijación de las mismas a la superficie dental.¹²

PROTEÍNAS RICAS EN PROLINA (PRP)

Son un grupo heterogéneo de proteínas con un porcentaje alto del aminoácido prolina, sintetizadas por las glándulas parótidas y submandibulares. Se encuentran entre los primeros constituyentes de la película adquirida, dentro de este grupo de proteínas se distinguen las PRP ácidas, las PRP básicas y las altamente glicosiladas. Las PRP ácidas constituyen de 25-30% de todas las proteínas de la saliva.

Poseen un dominio N-terminal de 30 aminoácidos que se adhiere fuertemente al esmalte dentario, promueven la formación de la PA y colonización bacteriana durante la formación del biofilm, en especial del *Streptococcus mutans*. Sus grupos ácidos se cargan negativamente a pH fisiológico y se unen a iones Ca^{2+} libres manteniendo niveles de sobresaturación, lo que promueve la remineralización del tejido dentario y regula el depósito de fosfato de calcio. Las PRP básicas se han asociado con la resistencia a caries dental en niños, por inactivación de los ácidos bacterianos en el biofilm dental.¹²

α - AMILASA SALIVAL

La α -amilasa salival es la enzima más abundante en la saliva, producida principalmente por los acinos serosos de la glándula parótida, pero también por las glándulas sublinguales, submaxilar y las menores.¹²



Es un buen indicador de la función de las glándulas salivales y de la salud general de un individuo. El principal sustrato de la α -amilasa salival son los almidones y los productos finales de la digestión son glucosa, maltosa y dextrinas. Su concentración normalmente aumenta durante el consumo de alimentos ricos en glúcidos y con niveles de estrés alto y ha sido identificada como una de los principales componentes de la película adquirida.

La distribución de la α -amilasa salival en humanos varía considerablemente en diferentes partes de la cavidad bucal, lo que sugiere que la película adquirida en los diferentes sitios de la boca puede contener y exponer diferentes niveles de α -amilasa salival y los diferentes sustratos alimenticios pueden tener un impacto en la inmovilización y actividad de las enzimas en la película adquirida. La α -amilasa salival unida a la película adquirida favorece principalmente la adhesión bacteriana a dicha película a diferencia de la lisozima y se la considera como uno de los principales receptores de la adherencia bacteriana a la película adquirida.¹²

INMUNOGLOBULINAS

Estas glucoproteínas se encuentran en diferentes concentraciones en la sangre y en la saliva y forman parte de la inmunidad adquirida, las Igs salivales componen aproximadamente entre el 5-15% de las proteínas salivales totales, la IgA secretoria (IgAs) es la principal inmunoglobulina salival el resto pertenece a los isotipos IgG y IgM. La IgAs, sintetizada por las glándulas salivales mayores y menores constituye alrededor del 60% de las Igs de la saliva, juega un papel crítico en la inmunidad de las mucosas ya que son capaces de aglutinar a las bacterias e impedir su adhesión a los diferentes tejidos de la boca.¹²



GLUCOPROTEÍNAS DE MENOR CONCENTRACIÓN

AGLUTININAS

Las aglutininas salivales son glucoproteínas ácidas de alto peso molecular (340 kDa) secretadas por las glándulas salivales parótidas, submandibulares y sublinguales. Las aglutininas constituyen un agente inmunológico innato, se unen a bacterias, entre ellas a *S. mutans* en su estado planctónico y de esta manera facilitan su eliminación.¹²

LACTOFERRINA

La lactoferrina es una glucoproteína producida por las células epiteliales de las mucosas de los mamíferos, de neutrófilos y glándulas salivales, encontrando en la leche, y particularmente en el calostro.

El hierro es un nutriente indispensable para el crecimiento de las bacterias por lo tanto la lactoferrina al captar estos iones tiene propiedades bacteriostáticas para algunos microorganismos aerobios y anaerobios facultativos, compitiendo con las bacterias por dicho nutriente. Tiene una potente actividad contra bacterias (Gram positivas como *S. mutans*), hongos, parásitos y virus. Además, la lactoferrina y otros péptidos catiónicos son capaces de neutralizar la interacción entre lipopolisacáridos bacterianos (LPS) y células de defensa del huésped. Esta interacción puede alterar la permeabilidad de la membrana externa de las bacterias Gram negativas y liberar los LPS. Debido a su actividad antimicrobiana, se considera que la lactoferrina salival desempeña un papel importante en la susceptibilidad a la caries.¹²



CISTATINAS

Corresponden a una familia heterogénea de fosfoproteínas, sintetizadas en las glándulas submandibulares y parótidas, con un sitio activo evolutivamente conservado con una abundante cantidad del aminoácido azufrado cisteína. Las cistatinas poseen acción antimicrobiana e inmunomoduladora. Se unen a la hidroxiapatita del esmalte y juegan un rol especial en la formación de la película adquirida y la remineralización del esmalte. Abarcan un grupo de cinco proteínas diferentes. Son esenciales porque protegen los tejidos de la proteólisis inadecuada; pero la expresión elevada de cistatinas está asociada con la tumorigénesis.¹²

LISOZIMA

Es secretada por las glándulas salivales y los neutrófilos. La lisozima también conocida como muraminidasa es una enzima con función bactericida, ya que su acción enzimática daña la pared celular bacteriana por catalizar la hidrólisis del enlace β -1,4 del ácido N-acetilmurámico con residuos de N-acetil-D-glucosamina en el péptidoglicano de la pared de las bacterias y de hongos.¹²

CATELICIDINA LL-37

Son péptidos antimicrobianos de 18 kDa secretados por las glándulas salivales y los neutrófilos. Su acción se relaciona con su estructura catiónica, al agregar microorganismos y generar canales iónicos y poros que causan daño sobre la membrana plasmática.¹²



HISTATINAS

Las histatinas son una familia de pequeños péptidos (de 7 a 38 aminoácidos) sintetizados en las glándulas parótidas y submandibulares, esta familia de péptidos tiene función antimicrobiana y son un importante componente del sistema de defensa innata de la cavidad bucal. En la saliva se han identificado al menos 12 histatinas diferentes que estructuralmente están relacionadas estos péptidos son ricos en algunos aminoácidos como arginina, histidina y lisina.

Las subclases más comunes son Hst 1, Hst 3 e Hst 5, con 38, 32 y 24 residuos de aminoácidos respectivamente. Estas tres formas representan aproximadamente el 85% de las histatinas totales en la saliva. Especialmente la Hst 1 juega un papel en la reducción de la colonización bacteriana sobre las superficies dentales porque tiene la capacidad de incorporarse a la película adquirida y bloquear el sitio de unión de bacterias en las superficies dentales. Se ha descrito que la Hst 5 es la principal proteína antifúngica sintetizada por las glándulas salivales humanas.¹²

DEFENSINAS

Las defensinas son péptidos antimicrobianos de carácter catiónico, de bajo peso molecular (4–5 kDa) con alto contenido de aminoácidos básicos capaces de elevar el pH del biofilm cariogénico e impedir el desarrollo de caries.

La acción antimicrobiana de las defensinas se sustenta en las interacciones electrostáticas entre estos péptidos catiónicos con la pared celular de bacterias, hongos y virus que presentan cargas negativas, lo que conducen a la formación de poros que generan la fuga de componentes intracelulares y la muerte de los microorganismos. Se reconocen dos tipos de defensinas: las α -defensinas y las β -defensina.¹²



ESTATERINA

Es un péptido ácido que está involucrado en la homeostasis del calcio, de 43 aminoácidos, no glicosilado, que contiene residuos de fosfoserina en las posiciones 2 y 3, rico en tirosina y prolina. La estaterina es secretada por las glándulas salivales mayores y menores; al igual que la Hst y las PRP, los niveles de estaterinas son sustancialmente más bajos en la saliva total debido a la degradación proteolítica que sucede en la boca. En la cavidad bucal las proteasas que hay en la saliva escinden a la estaterina, lo que produce una rápida degradación de esta proteína y una pérdida virtual de sus características. Sin embargo, se han identificado recientemente péptidos que provienen de dicha proteína que forman parte de la PA.¹²



FUNCIONES DE LA SALIVA

La saliva es la responsable de iniciar el proceso digestivo, promover efectos antimicrobianos, ayudar a mantener la flora normal en la cavidad oral, así como también, a mantener el pH e integridad de los órganos dentarios y mucosas orales. A la vez, es mediadora en la percepción de los sabores e ingredientes en los procesos de masticación y deglución, a través de sus propiedades lubricantes.¹³

Las funciones de la saliva son las siguientes:

- Actuar como línea de defensa contra los ataques mecánicos, químicos e infecciosos por medio de la protección del ambiente oral de bacterias y hongos.
- Actividad antimicrobiana local, a través de enzimas, como la inmunoglobulina A, lisozimas, lactoperoxidasa e histatinas.
- Vehículo para nutrientes y enzimas digestivas, participan en la preparación del bolo alimenticio.
- Mantenimiento de la integridad dental, participando en el proceso de remineralización, como reservorio de calcio, fosfato y formador de la película de glicoproteínas que recubren la superficie dental.
- Protección física de los tejidos dentarios contra sustancias dañinas, por medio de la cubierta de glicoproteínas y mucoides.
- Lubricación oral.
- Mantenimiento del pH oral neutro a través de sistemas buffer de bicarbonato y fosfato.
- Facilitar la masticación, deglución y el habla.



Las principales proteínas presentes en la saliva son secretadas por las glándulas salivales, creando la viscoelasticidad y permitiendo el revestimiento de superficies orales, la película salival es esencial para mantener la salud bucal y la regulación del microbiota oral. La saliva en la boca contiene una gama de biomarcadores de la enfermedad validados y potenciales derivados de las células epiteliales, neutrófilos, el microbioma, fluido crevicular gingival y en el suero.¹³

La comprensión de los mecanismos por los que los componentes entran en la saliva es un aspecto importante de la validación de su uso como biomarcadores de la salud y la enfermedad. El pH salival por su parte, crea condiciones ecológicas bucales que mantienen el equilibrio medioambiental previniendo la aparición de patologías como la caries dental. Existe una relación reportada entre el flujo salival y el pH de la saliva debido a las variaciones en las concentraciones de bicarbonato y fosfato asociadas con los cambios volumétricos.¹³

CAPÍTULO IV DIABETES

DEFINICIÓN

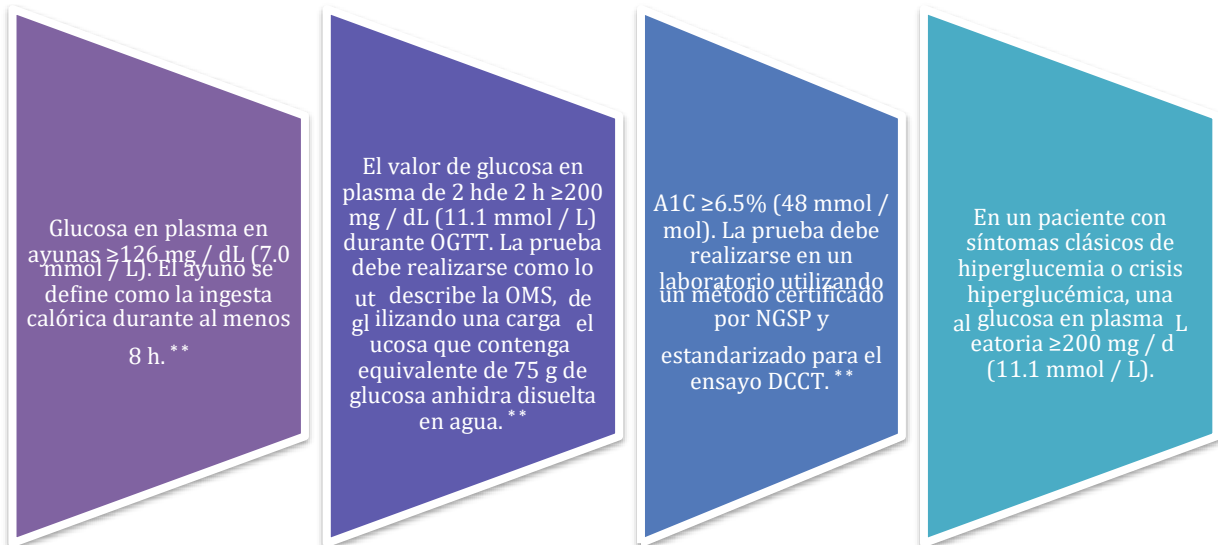
El término diabetes mellitus (DM) describe un desorden metabólico multifactorial que se caracteriza por hiperglucemia crónica con trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, causada por los defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina o de ambos.¹⁴

La diabetes, debido al desequilibrio metabólico mantenido, genera a largo plazo complicaciones crónicas como son: la nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética que puede provocar úlceras, articulación de Charcot y ser causa de amputaciones en miembros inferiores. A ello se añade un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas diabéticas.¹⁴

La diabetes puede diagnosticarse según los criterios de glucosa en plasma, ya sea el valor de glucosa en plasma en ayunas (FPG) o el valor de glucosa en plasma de 2 h (PG de 2 h) durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (OGTT) o los criterios A1C, mientras que los valores de glucosa en la sangre en ayunas de 100 – 125 mg/dl indican prediabetes. Tabla 3 (fig.18).^{15,16.}



Figura 18. Diabetes.¹⁸



** En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados de prueba anormales de la misma muestra o en dos muestras de prueba separadas.

Tabla 3. DCCT, ensayo de control y complicaciones de la diabetes; FPG, glucosa en plasma en ayunas; OGTT, prueba de tolerancia oral a la glucosa; OMS, Organización Mundial de la Salud; PG de 2 h, glucosa en plasma de 2 h.

CLASIFICACIÓN

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

1. Diabetes tipo 1
2. Diabetes tipo 2
3. Diabetes mellitus gestacional (DMG)
4. Tipos específicos de diabetes.¹⁷



DIABETES MELLITUS TIPO 1

Diabetes mellitus tipo 1 (debido a la destrucción autoinmune de las células B, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina).¹⁰

Denominada previamente como diabetes juvenil, o insulino dependiente, existe destrucción autoinmune de las células beta del páncreas.⁸ Diabetes inmunomediada, anteriormente llamada "diabetes insulino dependiente" o "diabetes juvenil," representa del 5 al 10% de la diabetes y se debe a la destrucción autoinmune mediada por células de las células b pancreáticas. La diabetes inmunomediada ocurre comúnmente en la infancia y la adolescencia, pero puede ocurrir a cualquier edad, incluso en las décadas octava y novena de la vida.¹⁷

ETIOLOGÍA

Por lo común, aunque no siempre, es consecuencia de la destrucción de las células beta del páncreas por un fenómeno autoinmunitario que se acompaña de la presencia de ciertos anticuerpos en la sangre. Es un trastorno complejo causado por mutaciones de varios genes, y también por factores ambientales.¹⁸

CUADRO CLÍNICO

- Aumento de la frecuencia urinaria (poliuria), sed (polidipsia), hambre (polifagia) y baja de peso inexplicable.
- Entumecimiento de las extremidades, dolores (disestesias) de los pies, fatiga y visión borrosa.
- Infecciones recurrentes o graves.
- Pérdida de la conciencia o náuseas y vómitos intensos (causantes de cetoacidosis) o estado de coma. La cetoacidosis es más común en la diabetes de tipo 1 que en la de tipo 2.¹⁸



Los niños con diabetes tipo 1 generalmente presentan los síntomas característicos de poliuria / polidipsia, y aproximadamente un tercio presentan cetoacidosis diabética (CAD). El inicio de la diabetes tipo 1 puede ser más variable en adultos, y puede que no se presenten con los síntomas clásicos observados en niños. Ocasionalmente, los pacientes con diabetes tipo 2 pueden presentar CAD, particularmente las minorías étnicas. Tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2, varios factores genéticos y ambientales pueden provocar la pérdida progresiva de la masa y / o función de las células B que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia.¹⁷

DIABETES TIPO 2

Diabetes tipo 2 (debido a una pérdida progresiva de la secreción de insulina de células B con frecuencia en el contexto de la resistencia a la insulina).¹⁵

Previamente referida como diabetes no insulino dependiente o del adulto, está caracterizada por resistencia insulínica asociada a un déficit relativo de insulina. Puede variar desde el predominio de la resistencia insulínica con un relativo déficit de insulina, a un predominio del déficit en la insulinosекреción con resistencia insulínica.¹⁴

La diabetes tipo 2, anteriormente conocida como "diabetes no dependiente de insulina" o "diabetes de inicio en adultos", representa el 90-95% de todas las diabetes. Esta forma abarca a individuos que tienen deficiencia de insulina relativa (en lugar de absoluta) y tienen resistencia periférica a la insulina. Aunque no se conocen las etiologías específicas, no se produce la destrucción autoinmune de las células B y los pacientes no tienen ninguna de las otras causas conocidas de diabetes. La mayoría, pero no todos los pacientes con diabetes tipo 2 tienen sobrepeso u obesidad.¹⁷



ETIOLOGÍA

Está asociada con la obesidad, la poca actividad física y la alimentación malsana; además, casi siempre incluye resistencia a la insulina. Afecta con mayor frecuencia a las personas que padecen hipertensión arterial, dislipidemia (colesterol sanguíneo anormal) y obesidad de la parte media del cuerpo; incluye un componente de «síndrome metabólico». Tiene una tendencia a presentarse en familias, pero es un trastorno complejo causado por mutaciones de varios genes, y también por factores ambientales.¹⁸

CUADRO CLÍNICO

- Los pacientes a veces no presentan manifestaciones clínicas o estas son mínimas durante varios años antes del diagnóstico.
- Pueden presentar aumento de la frecuencia urinaria (poliuria), sed (polidipsia), hambre (polifagia) y baja de peso inexplicable.
- También pueden padecer entumecimiento de las extremidades, dolores (disestesias) de los pies y visión borrosa.
- Pueden sufrir infecciones recurrentes o graves.
- A veces la enfermedad se manifiesta por pérdida de la conciencia o coma; pero esto es menos frecuente que en la diabetes de tipo 1.¹⁸

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

Diabetes mellitus gestacional (DMG) diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes evidente antes de la gestación.¹⁷



La diabetes gestacional (DG), es la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de severidad variable, que comienza o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Se aplica independientemente de si se requiere o no de insulina, o si la alteración persiste después del embarazo. No excluye la posibilidad de que la alteración metabólica reconocida haya estado presente antes de la gestación.¹⁴

ETIOLOGÍA

No se conoce bien el mecanismo, pero al parecer las hormonas del embarazo alteran el efecto de la insulina.¹⁸

CUADRO CLÍNICO

- La sed intensa (polidipsia) y la mayor frecuencia urinaria (poliuria) se observan a menudo, aunque puede haber otras manifestaciones.
- Como el embarazo por sí mismo causa aumento de la frecuencia urinaria, es difícil determinar cuándo es anormal.
- El desarrollo de una criatura más grande de lo normal (que se detecta en un examen prenatal ordinario) puede llevar a efectuar las pruebas de tamizaje para descartar la diabetes del embarazo.¹⁸

TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES.

Tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica como diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes [MODY], enfermedades del páncreas exocrino como fibrosis quística y pancreatitis y medicamentos - o diabetes inducida por químicos como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH / SIDA o después del trasplante de órganos.¹⁷



EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se conoce desde hace siglos; sin embargo, a finales del milenio el conocimiento de su etiología, historia natural y epidemiología es aún incompleto. Según las estadísticas de la IDF (International Diabetes Federation) en el mundo viven entre 340 y 536 millones de personas con DM, y para el 2040 se espera que estas cifras aumenten de 521 a 821 millones. Por tanto, según estimados, la prevalencia mundial de la DM, que fue 2,8 % en el año 2000, aumentará a 10,4 % en el 2040.²⁰

La prevalencia de la diabetes mellitus puede determinarse por varios métodos: los registros médicos, la estimación del consumo de fármacos para el tratamiento de la DM, la entrevista a una muestra aleatoria de la población y la realización de pruebas analíticas, ya sea una glucemia en ayunas o al azar, o bien practicando una Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral (PTG-O).²⁰

La mayoría de los estudios epidemiológicos en relación con la DM1, solo han tenido en consideración la incidencia en niños menores de 15 años de edad, lo que limita conocer con exactitud las consecuencias de este problema de salud.²⁰

La prevalencia de la DM1 en el 2015 en el mundo, se estimó de 542 000 casos y la incidencia en 86 000 casos, respectivamente (no se calcularon tasas dado que son datos preliminares).²¹

En los últimos años se han realizado estudios epidemiológicos que muestran un aumento de la tasa de incidencia (TI) entre el 1 a al 3 % anual. La TI varía según los países, la etnia, la edad y el sexo. La variación de la TI de la DM1 en el mundo está ampliamente documentada. Existe una clara diferencia entre el hemisferio Norte (mayor incidencia) y el Sur. Un niño en Finlandia tiene 400 veces más probabilidades de tener DM1 que un niño chino.²¹



PREVALENCIA EN MÉXICO

La diabetes es un problema de salud pública mundial. A nivel global se estima que los casos de diabetes alcanzarán los 592 millones en 2035, lo que afectará a 8.8% de la población. La diabetes ocupa las primeras causas de muerte en el mundo. En México, es la segunda causa de muerte y la primera causa de años de vida saludables perdidos, en 2011 el costo de atención a la diabetes se estimó en 7.7 mil millones de dólares. Por estas razones, en 2016 la diabetes fue declarada emergencia epidemiológica en el país.²²

A nivel internacional, el control de las personas con diabetes sigue siendo un reto; incluso en los países desarrollados el porcentaje de control fluctúa entre 44% en Italia y 60% en Inglaterra. En México, 5.3% de las personas que habían sido diagnosticadas con diabetes por un médico en 2006 tenía un control adecuado de la enfermedad; el porcentaje aumentó a 25.6% en 2012. La prevalencia de diabetes total fue de 13.7% (IC95% 12.0-15.5) y la prevalencia de diabetes no diagnosticada de 4.1% (IC95%), lo que corresponde a 30% de la prevalencia de diabetes.²²Tabla 4.

	Diabetes diagnosticada % (IC95%)	Diabetes no diagnosticada % (IC95%)	Diabetes total % (IC95%)
Todos	9.5 (8.2-11.0)	4.1 (3.2-5.3)	13.7 (12.0-15.5)
SEXO			
Masculino	7.8 (5.9-10.2)	4.2 (2.7-6.6)	12.0 (9.4-15.1)
Femenino	11.1 (9.2-13.4)	4.0 (3.1-5.3)	15.2 (12.9-17.8)
REGIÓN GEOGRÁFICA			
Norte	10.1 (7.2-13.9)	2.5 (1.5-4.2)	12.6 (9.5-16.6)
Centro	8.5 (6.4-11.1)	4.0 (2.5-6.2)	12.4 (9.9-15.4)
Ciudad de México	9.0 (6.1-13.1)	4.6 (2.1-9.6)	13.6 (9.5-18.9)
Sur	10.8 (8.5-13.6)	5.1 (3.6-7.2)	15.9 (13.0-19.4)

Tabla 4. Prevalencias de diabetes diagnosticada, no diagnosticada y total. México, ENS ANUT 2016. ²²

Actualmente, en el país hay poco más de 6.4 millones de personas que viven con diabetes diagnosticada, cerca de 60000 más que en 2012. En ese mismo año la prevalencia se incrementó relativamente en 31.4% respecto a la de 2006; en los adultos de 40 a 59 años se elevó en 39.6%, y en los de 60 años y más de edad, 38.3%. En 2016 la prevalencia se incrementó exclusivamente en los adultos de 60 años y más (13.2% relativamente a la de 2012).²³

En el periodo de 2006 a 2012, cuando el incremento fue de 31.4%. De 2012 a 2016, el mayor incremento en dicha prevalencia se observó en el grupo de 60 años y más, lo que sugiere que el diagnóstico se sigue haciendo de forma tardía o que los pacientes se están envejeciendo. La prevalencia de diabetes diagnosticada en México en 2016 es similar a la observada en Estados Unidos de América durante 2011-2012 (9.1%). En 2016, 87.8% de las personas que vivían con diabetes estaban bajo tratamiento médico para controlar la enfermedad. Sin embargo, solo la mitad de las personas aplicaba alguna medida preventiva para evitar o retrasar alguna complicación por el padecimiento, y una proporción aún menor había modificado su dieta o aumentado su actividad física en respuesta a la enfermedad.²³ (figura19)



Figura 19. Prevalencia de diabetes en México.²⁴



CAPÍTULO V SALIVA COMO MÉTODO DE DIAGNÓSTICO

La detección, el diagnóstico y el pronóstico de diversas enfermedades se basan en utilizar muestras de sangre, sin embargo, la saliva humana es un reservorio de diferentes proteínas y péptidos en los últimos años, se ha hecho evidente que los componentes salivales se alteran de manera detectable en respuesta a ciertos estados de enfermedad.²⁵

La saliva como medio de diagnóstico permite reconocer las concentraciones de una serie de componentes tanto endógenos como exógenos presentes en el organismo, durante la llegada de la tecnología más novedosa, se han publicado investigaciones recientes relacionadas con las glándulas salivales y su producto la saliva. Permitiendo que la saliva sea utilizada como una herramienta que facilite a los profesionales de la salud llegar a diagnósticos más precisos, toda la tecnología y aparatología que se pone a prueba para estas investigaciones facilitan conocer la función de las glándulas salivales, por ende, la cantidad y calidad de la saliva.²⁶

La saliva tiene posibilidades para ser utilizada en investigación y diagnóstico en campos como la odontología, genética, farmacología, epidemiología, entre otros. Esto por la presencia de ADN genómico y biomarcadores de patologías orales y sistémicas. Se ha comprobado que para ensayos genéticos el ADN de la saliva es equivalente al ADN de muestras de sangre, con la ventaja de que la recolección de muestras es indolora y no invasiva.²⁷

La fuente de ADN en las muestras de saliva de las células del epitelio bucal como se podría suponer; ya que se ha confirmado que, aproximadamente, el 74% del ADN de las muestras se obtiene de leucocitos, que se transfieren del plasma a la saliva mediante la red capilar que rodea a los acinos de las glándulas salivales. Un factor que favorece la entrada de los leucocitos es la leucotaxina salival, una sustancia que aumenta la permeabilidad capilar favoreciendo la diapédesis.²⁷



Fig.20. Áreas de aplicación diagnóstica en saliva.²⁹

La amplia gama de moléculas presentes en la saliva, ofrece datos valiosos para aplicaciones diagnósticas clínicas, la saliva total, es empleada con frecuencia para el diagnóstico de enfermedades sistémicas, pues puede ser fácilmente recolectada y contiene la mayoría de los constituyentes del suero sanguíneo. El diagnóstico salival puede aplicarse para las siguientes enfermedades: tabla 5. ^{28,30,31,32.}

Tabla 5. Enfermedades en las que se puede aplicar el diagnóstico salival.^{28,30,31,32.}

Enfermedad	Biomarcador	Afección
Síndrome de Sjögren	Aumento de lactoferrina, β -2 Microglobulina, lisozima C, y cistatina C. Disminución de amilasa y anhidrasa carbónica salival	escasa producción de saliva por parte de las glándulas salivales y disfunción endocrina asociada.
Enfermedad celiaca	presencia de IgA y trasglutaminasa anti-tejido en la saliva	disminución del flujo salival y la capacidad amortiguadora de la saliva.
Fibrosis quística	niveles elevados de iones de cloruro, potasio, sodio, PGE2 salivales	actividad disminuida de proteasa en la saliva. menor volumen y pH salival.
Esclerosis Múltiple	niveles disminuidos de IgA	pérdida de mielina y de cicatrización debida a la destrucción de las células productoras de mielina por parte del sistema inmune.
Sarcoidosis	volumen disminuido de la secreción de saliva, reducción de la actividad enzimática de la α -amilasa y de calicreína	enfermedad inflamatoria de los nódulos linfáticos, pulmones, hígado, ojos, piel y otros tejidos.
Enfermedad Cardiovascular	Proteína C reactiva (CRP), mioglobina (MYO), banda miocárdica de creatinina quinasa (CKMB), troponinas cardíacas (cTn) y mieloperoxidasa.	altos niveles de lisozima salival en pacientes con hipertensión arterial
Enfermedades Infecciosas Fúngicas <i>Cándida albicans</i>	la saliva es un fluido útil para el conteo de hifas de <i>Cándida albicans</i>	

	estudio de proteínas alteradas como inmunoglobulinas, proteína de shock térmico 70 (Hsp70), calprotectina, histatinas, mucinas, proteínas básicas ricas en prolina y peroxidasa
Enfermedades Infecciosas Bacterianas	Existen parámetros salivales para detectar infecciones bacterianas
<i>Helicobacter pylori.</i>	niveles elevados de mucina salival MUC5B y MUC7
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)
Cáncer de mama	CA 15-3 y c-erbB-2
cáncer de esófago, de estómago y de intestino grueso así como el carcinoma oral de células escamosas (OSCC)	anticuerpos anti-p53
Cancer de ovario, endometrio, pulmón, mama y cánceres gastrointestinales	CA-125
cáncer de páncreas	sobreexpresión del receptor EGFR
Caries	el conteo salival de factores relacionados con el <i>Streptococcus mutans</i> y huésped en la saliva, <i>Lactobacillus</i> para el incluido el flujo de saliva, el monitoreo de bacterias pH salival y la capacidad del cariogénicas tampón
Enfermedad Periodontal	transaminasa glutámico niveles de ácido úrico y oxaloacética (TGO) y la albúmina bajos en saliva fosfatasa alcalina elevadas

		asociados con periodontopatía diabética.
Abuso de drogas	La saliva desempeña un papel importante detección de diversas drogas en la sangre, como la anfetamina, la cocaína, la metadona, la fenciclidina, la marihuana o los opiáceos.	
Enfermedades metabólicas diabetes mellitus	los niveles de glucosa en saliva	los niveles de glucosa elevados en saliva
Enfermedades infecciosas virales VIH	es posible en saliva vía un ensayo confirmatorio tipo Western Blot, el cual detecta antígenos p24 contra HIV-1 y HIV-2	
hepatitis A, B y C, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus del herpes, virus Zika y virus del dengue	pueden aislarse de la saliva	
Sars-Cov-2 (COVID 19)	Se detecta mediante análisis RT-rPCR fragmentos de gen ORS1AB y N de SARS-CoV-2	La saliva puede proporcionar información sobre la evolución clínica de la enfermedad y determinar la carga viral salival al alta hospitalaria.



Sars-Cov-2 (COVID 19)

El virus SARS-COV-2 denominado COVID 19 responsable de la pandemia a nivel mundial, en México se tomaron medidas preventivas a nivel federal, sin embargo, 97, 632 casos confirmados a personal de salud durante la fase 3 de la pandemia de los cuales solo 4,370 son activos, la obesidad 47.1%, hipertensión 30.3%, diabetes 18.7% y tabaquismo 17.6% son las principales causas de comorbilidad de los casos confirmados, 1083 de los casos afectaron a odontólogos.³³

Las defunciones confirmadas por COVID 19 del personal de salud ascienden a 1320 de las cuales el 70.1% corresponde al sexo masculino con rango de edad de 55 a 65 años, en la CDMX es la ciudad donde hay más defunciones de odontólogos con 10 muertes seguido los estados de Sonora y Nuevo León con 3 muertes cada uno.³³

Los odontólogos tienen un alto riesgo de contagio debido a estrecho contacto cara a cara con el paciente, pudiendo clasificar las rutas de transmisión a través de cuatro rutas principales.

Exposición directa de secreciones bucales y respiratorias (saliva y sangre).

- Contacto directo con superficies contaminadas / Instrumentos
- Inhalación de microorganismos patógenos transportados por el aire.
- Contacto con mucosas (nasal, oral y conjuntiva).³⁴

Se requerirá un gran cambio de actitud y la forma de realizar la práctica odontológica en todas sus especialidades, ya que se deben considerar nuevas y mayores estrategias de atención, prevención y protección que nos permitan seguir ofreciendo servicios profesionales sin comprometer su calidad.³⁴

Realización de la historia clínica y de las condiciones de salud actuales del paciente previa atención a través de cuestionarios, tomando temperatura y la desinfección constante de las áreas de trabajo representará un paso importante en la prevención de esta y futuras enfermedades.³⁴



SALIVA EN EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES

El diagnóstico de diabetes mellitus se basa en una historia clínica completa, además de la medición de los niveles de glucosa en suero, hemoglobina glucosilada y en orina, sin embargo, la recolección de suero para medir la glucosa tiene sus propias desventajas ya que es un procedimiento invasivo, doloroso y el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas en casos donde no se sigue una asepsia estricta.³⁸

La presencia de glucosa en la orina es una indicación de un aumento de la glucosa cuando está por encima del valor umbral en plasma. Las principales desventajas del uso de glucosa urinaria en el diagnóstico de la diabetes mellitus incluyen variaciones individuales marcadas en el umbral renal de glucosa, un reflejo deficiente de los niveles cambiantes de hiperglucemia, una falta de sensibilidad y especificidad de los diversos procedimientos cualitativos y semicuantitativos.^{36,38}

La glucosa es un monómero de carbohidratos de seis cadenas de carbono utilizado para el diagnóstico y manejo de la hiperglucemia o hipoglucemia. La hiperglucemia es el aumento niveles de glucosa mayores a 126 mg / dL en ayunas, mientras que la hipoglucemia es la disminución de los niveles de glucosa en sangre usualmente menores a 70mg/dL.^{18,36,37}

Las principales ventajas de usar saliva como fluido de diagnóstico son facilidad de recolección, no requiere equipo especial o personal capacitado, no son invasivas, su utilidad en discrasias sanguíneas junto con un mejor cumplimiento de los niños y pacientes geriátricos. Se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles de glucosa en suero y en saliva en la población occidental, han sugerido que los niveles de glucosa en saliva se pueden usar como una herramienta potencialmente útil y no invasiva para monitorear el control glucémico en pacientes diabéticos.³⁵



Kartheeki y colaboradores concluyeron que la saliva contiene glucosa que varía en proporciones con los niveles de glucosa en suero y se encontró que esta correlación entre los niveles de glucosa en suero y saliva es significativa. Por lo tanto, la saliva ofrece una alternativa al suero que se puede analizar para el diagnóstico y el monitoreo regular del control del proceso de la enfermedad en pacientes con diabetes mellitus.³⁵

Mientras Jouda y colaboradores obtuvieron resultados que mostraron niveles significativamente más altos de glucosa en sangre y saliva de pacientes diabéticos en comparación con el control. Por otro lado, hubo una correlación significativamente positiva entre la saliva y la glucosa sérica en pacientes diabéticos, pacientes control y ambos grupos juntos; por lo tanto, la glucosa salival parece ser un indicador de la concentración de glucosa en suero en la diabetes.³⁹

También estimaron el porcentaje de HbA1c en sangre en sujetos diabéticos, que fue significativamente más alto en comparación con el control y encontraron una correlación significativa entre el porcentaje de HbA1c en sangre y el nivel de glucosa en suero y saliva. De manera similar, Abikshyeet et al y Satish et al encontraron una correlación positiva entre el porcentaje de HbA1c en sangre y el nivel de glucosa salival en pacientes diabéticos y pacientes control, pero López et al no encontraron ninguna correlación entre el nivel de glucosa salival y el porcentaje de HbA1c.³⁹



Un estudio realizado por Rohlfing y cols. según el cual los pacientes con niveles de HbA1c mayores a 8% tenían niveles de glucosa en suero mayores a 205mg/dL y según las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabéticos (ADA), el porcentaje es indicativo de un control glucémico deficiente, aunque las ventajas de usar la prueba de HbA1c en comparación con los niveles de glucosa en suero en ayunas incluyen una mayor conveniencia (no es necesario el ayuno), una mayor estabilidad preanalítica y menos perturbaciones diarias durante el estrés y la enfermedad.³⁵

Según los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición indican que un punto de corte de HbA1c mayores a 6.5% identifica un tercio menos de casos de diabetes no diagnosticada que un punto de corte de glucosa en ayunas mayor a 126 mg / dL. Además, es importante tener en cuenta edad, raza, etnia y la anemia (hemoglobinopatías) cuando se usa la HbA1c para diagnosticar la diabetes.³⁵

Kartheeki, et al, encontraron que los niveles de glucosa salival aumentaron con los niveles de glucosa en suero con un coeficiente de correlación entre los niveles de suero y glucosa salival no estimulada en los sujetos control de 0.517, en diabéticos controlados de 0.470 y en diabéticos no controlados de 0.498. Forbat y col. realizó un estudio que reveló que la concentración de glucosa salival era independiente de los niveles de glucosa en suero.³⁵



De acuerdo con el estudio de Lima-Aragão y colaboradores el cual fue el primero en demostrar una combinación de parámetros inmunológicos y bioquímicos como datos útiles para monitorear a los pacientes diabéticos, ya que se observaron diferencias significativas en la composición de la saliva de los pacientes diabéticos. Las alteraciones detectadas indican una fuerte relación entre nuestros hallazgos y el estado de salud sistémico del paciente. Además, algunos parámetros salivales fueron útiles para clasificar a un adulto como diabético.⁴⁰

La diabetes altera la constitución y el flujo de la saliva, sin embargo, el aumento no es significativo ni consistente, biológicamente, se podría anticipar que los niveles de glucosa en saliva en los diabéticos son más altos que los de los no diabéticos. Los componentes del suero en la saliva se derivan de la vasculatura local de las glándulas salivales, así como del líquido gingival. El aumento de glucosa en saliva puede deberse a varios factores contribuyentes o podría ser un simple reflejo de los niveles de glucosa en sangre, ya que la saliva es un ultrafiltrado de plasma. Los componentes salivales se derivan del plasma generalmente por tres mecanismos (difusión pasiva, transporte activo y ultrafiltración) y por lo tanto, se encuentran en la saliva.⁴¹

En los diabéticos grandes cantidades de glucosa están disponibles para las glándulas salivales. Las alteraciones en la permeabilidad, que ocurren como resultado de cambios en la membrana basal en la diabetes, podrían ser una explicación adicional para el aumento de las concentraciones de glucosa en la saliva.⁴¹



Sin embargo, hubo una correlación positiva observada en los diabéticos (tanto en ayunas como posprandial), lo que indicó que a medida que los niveles de glucosa en suero están elevados, existe una elevación correspondiente en los niveles de glucosa salival, lo que implica que la saliva puede ser una herramienta útil en el monitoreo regular de la "diabetes mellitus".⁴¹

Por otra parte, de acuerdo con Jurysta et al. la concentración de glucosa salival medida ya sea en saliva no estimulada o estimulada es siempre mayor en pacientes diabéticos que en sujetos de control, y esta alta concentración ejerce efectos potencialmente desfavorables en la salud oral de estos pacientes.⁴⁰

Según Eisenbarth, los patrones específicos de expresión de autoanticuerpos pueden predecir el riesgo y la progresión de la diabetes que van del 20% al 90%, principalmente en la diabetes tipo I. Lima-Aragão y colaboradores proponen la detección de anti-insulina IgA en la saliva como herramienta útil para predecir el riesgo de diabetes temprano, así como un resultado importante para monitorear la progresión de la enfermedad en pacientes diabéticos, con la misma precisión que la obtenida para los anticuerpos antiinsulina en suero y con menos molestias para los pacientes durante la recolección de líquidos.⁴⁰

PROPUESTA DE PROCEDIMIENTO PARA ANALIZAR LA SALIVA PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES EN SALIVA.

La saliva entera no estimulada se puede utilizar para la estimación de glucosa en saliva ya que al ser estimulada hay alteración en la composición salival, por lo tanto, la posibilidad de diagnóstico radica más en la saliva no estimulada que en la saliva estimulada.³⁹

La muestra de saliva no estimulada se obtiene en ayunas, previamente se pide al paciente que se enjuague la boca con agua para prevenir la contaminación por flora oral y la dilución de la saliva. Al paciente se le da un recipiente estéril etiquetado de boca ancha pidiéndole sentarse en posición vertical, se le indica que mantenga la boca abierta para acumular la saliva en el piso de la boca, luego se le pide al paciente que escupa gradualmente en el recipiente al final de cada 60 segundos durante cinco minutos (fig.21). Después de la recolección de saliva, el recipiente se transfiere inmediatamente en refrigeración; para minimizar la utilización de la glucosa por las bacterias.⁴²



Figura 21. Toma de muestra de saliva.⁴³

ANÁLISIS DE GLUCOSA

La muestra recolectada se transfiere al tubo de vidrio estéril y se centrifuga a 3000 rpm durante 10 minutos para obtener un sobrenadante transparente(fig.22). Los sobrenadantes transparentes se procesan inmediatamente para estimar los niveles salivales de glucosa, amilasa y proteína total. La glucosa puede ser estimada mediante el método de glucosa oxidasa-peroxidasa, mientras que la concentración de glucosa puede ser medida por espectrofotometría.^{35,42.}



Figura 22. Recolección de saliva en micro tubos plásticos.⁴⁴



CONCLUSIÓN

La diabetes mellitus es un desorden metabólico multifactorial con alta prevalencia a nivel mundial que se caracteriza por hiperglucemia crónica con trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, causada por los defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.

Actualmente, el diagnóstico y el monitoreo regular de la diabetes mellitus se logra analizando los niveles de glucosa en suero, con un procedimiento invasivo. La diabetes mellitus requiere un monitoreo frecuente de los niveles de glucosa para evitar complicaciones.

La saliva tiene diversas ventajas sobre el suero, como son la obtención simple no invasiva, fácil de almacenar, transportar y manipular. La gran variedad de los componentes de la saliva permite su uso para el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de enfermedades como: enfermedades hereditarias o congénitas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, infecciones, cáncer, diabetes, caries y enfermedad periodontal, entre otros.

Las enfermedades sistémicas como la diabetes comprometen la función de la glándula salival y, en consecuencia, influyen en la cantidad y calidad de la saliva producida, por lo que el uso de la saliva como método auxiliar de diagnóstico puede ser indicada en pacientes con inicios tempranos de la enfermedad y mejor cumplimiento de los niños y pacientes geriátricos es adecuada para llevar un control de la enfermedad.



REFERENCIAS

1. Poretzky L. Principles of diabetes mellitus [Internet]. Third edition. Springer; 2017 [cited 2020 Mar 15]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001001988592&lang=es&site=eds-live>
2. Chiquete, Erwin, Patricia Nuño González, and Arturo Panduro Cerda. "Perspectiva histórica de la diabetes mellitus. Comprendiendo la enfermedad." *Investigación en Salud* 150.99 (2001): 5-10.
3. Papiro de Ebers
<https://sobreegipto.com/2011/05/18/el-papiro-ebers-registro-de-la-medicina-egipcia/> Consulta en internet: 10 de febrero de 2020 a las 2:00 pm
4. Areteo de Capadocia
https://pbs.twimg.com/profile_images/700446815724965890/nMVHW2Ta_400x400.jpg Consulta en internet: 10 de febrero de 2020 a las 2:05 pm
5. Claude Bernard <https://wsimag.com/es/ciencia-y-tecnologia/60568-claude-bernard-el-padre-de-la-fisiologia> consulta en internet: 10 de febrero de 2020 a las 2:30 pm
6. Frederick Banting y Charles Best
<https://ahombrosdegigantescienciaytecnologia.wordpress.com/2015/07/27/el-aislamiento-de-la-insulina-banting-y-best/> Consulta en internet: 10 de febrero de 2020 a las 3:00 pm
7. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A, Sánchez Quevedo M del C, Carda Batalla M del C, Ángel Rodríguez I. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental México, D.F.: Editorial Médica Panamericana, 2009 pp. 178-198
8. Moore Keith L.; Moore Clinically Oriented Anatomy / 8a. edición Barcelona: Wolters Kluwer, [2017] pp.943,949,951-954
9. Fuentes Santoyo R, De Lara Galindo S, Corpus: anatomía humana general / México D.F.: Editorial Trillas, 1997 pp 878-885



10. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A, Sánchez Quevedo M del C, Carda Batalla M del C, Ángel Rodríguez I. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental [Internet]. 4a edición. Editorial Médica Panamericana; 2019 [cited 2020 Feb 25]. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02025a&AN=lib.MX001002058724&lang=es&site=eds-live>
11. Netter F. Atlas de Anatomía Humana + StudentConsult. Barcelona: Elsevier; 2014. pp. 24,54,61,52,58.
12. Barembaum S, Azcurra A. "La saliva: una potencial herramienta en la Odontología." *Revista de la Facultad de Odontología* 2019 Volumen 29 Número 2: pp.9-21. Disponible en: <https://revistas.psi.unc.edu.ar/index.php/RevFacOdonto/article/view/25250>
13. Zini CNH, González MM, Martínez SE. "La saliva: una mirada hacia el diagnóstico." *Rev Ateneo Argent Odontol* 2016 vol. IV num. 2 pp.39-43
14. Rivas E.M., Zerquera G., Hernández C., & Vicente B. "Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud." *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, 2017, vol 7 num. 1 pp.229-250.
15. American Diabetes Association. "2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020." *Diabetes Care* 43. Supplement 1 (2020): S14-S31. https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S14
16. El diagnóstico de la diabetes e información sobre la prediabetes. Disponible en: <http://archives.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diagnostico.html>
Consulta en internet 26 de febrero de 2020 a las 7:30 am.
17. Asociación Americana de Diabetes. "2. Clasificación y diagnóstico de diabetes: estándares de atención médica en diabetes — 2018". *Cuidado de la diabetes* 41 Suplemento 1 (2018): S13-S27.



18. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Disponible en:

https://www.who.int/diabetes/action_online/basics/es/index1.html

Consulta en internet 26 de febrero de 2020 a las 8:00 am.

19. Cómo saber que corres un riesgo serio de padecer diabetes

<https://www.elsevier.com/es-es/connect/actualidad-sanitaria/como-saber-que-corres-un-riesgo-serio-de-padecer-diabetes> Consulta en internet: 27 de febrero

de 2020 a las 8:33 am.

20. Arnold Dominguez Y, Licea Puig ME, Hernández Rodríguez J. Contribución de la Epidemiología al estudio de la diabetes mellitus. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2017 [citado 15 Mar 2020];55(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<http://revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/116>

21. Arnold Domínguez, Yuri, Licea Puig, Manuel E. y Hernández Rodríguez, José Algunos apuntes sobre la Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1. Revista Cubana de Salud Pública. 2018, v. 44, n. 3, e1127. Disponible en: <>. ISSN 1561-3127.

22. Basto-Abreu A, Barrientos-Gutiérrez T, Rojas-Martínez R, et al. Prevalencia de diabetes y descontrol glucémico en México: resultados de la Ensanut 2016. salud publica mex. 2020;62(1):50-59.

23. Rojas-Martínez, Rosalba et al. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. Salud Pública de México [online]. 2018, v. 60, n. 3 [Accedido 15 Marzo 2020] , pp. 224-232. Disponible en:

<<https://doi.org/10.21149/8566>>. ISSN 0036-3634.

<https://doi.org/10.21149/8566>.

24. Prevalencia de diabetes en México.

<http://fmdiabetes.org/la-diabetes-mexico/>

Consulta En Internet: 03 De Marzo De 2020 A Las 8:33 Pm

25. Vila, Taissa Et Al. "The Power Of Saliva: Antimicrobial And Beyond." Plos Pathogens Vol. 15,11 E1008058. 14 Nov. 2019, Doi:10.1371/Journal.Ppat.1008058



26. González A., Pérez C., Solórzano E., León M.D.L.A., & Morales O. "Efectividad De Los Biomarcadores Salivales Como Medio De Diagnóstico Para El Cáncer Bucal Con Base En Una Revisión Sistemática De La Literatura." (2019).
27. Rivera Pérez José Manuel. Diagnóstico clínico en saliva. Revisión. *Odontología Vital* [Internet]. 2017 June [cited 2020 Mar 15] ; (26): 67-78. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-07752017000100067&lng=en.
28. Gésime, J, and Luciano R. "LA SALIVA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA PARA ENFERMEDADES BUCALES Y SISTÉMICAS. REVISIÓN DE LA LITERATURA." (2018).
29. Kaczor-Urbanowicz, Karolina Elżbieta, et al. "Saliva Diagnostics – Current Views and Directions." *Experimental Biology and Medicine*, vol. 242, no. 5, Mar. 2017, pp. 459–472, doi:10.1177/1535370216681550.
30. Azzi, Lorenzo, y col. "La saliva es una herramienta confiable para detectar SARS-CoV-2". *Revista de infección* (2020).
31. Pasomsub, Ekawat y col. "Muestra de saliva como muestra no invasiva para el diagnóstico de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19): un estudio transversal". *Microbiología Clínica e Infección* (2020).
32. Javaid M. A., Ahmed A. S., Durand R., & Tran S. D. "Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases." *Journal of oral biology and craniofacial research* 2016 vol 6 num 1 pp. 67-76.
33. Informes sobre el personal de Salud - COVID-19 en México. COVID-19 en el personal de salud en México. <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-sobre-el-personal-de-salud-covid-19-en-mexico> consulta en internet 26 de agosto de 2020 a las 11:11 pm.
34. Palma J, Palma P, Olivares P, Macías O. Transmisión del SARS-COV-2 en la práctica odontológica de México: medidas, implicaciones clínicas y manejo. *EJDENT* [Internet]. 24 de agosto de 2020 [consultado el 27 de agosto de 2020]; 1 (4). Disponible en: <http://www.ejdent.org/index.php/ejdent/article/view/16>



35. Kartheeki, B., Nayyar A. S., Ravikiran A., Samatha, Y., Chalapathi K. V., Prasanthi M., & Srikanth K. "Salivary glucose levels in Type 2 diabetes mellitus: A tool for monitoring glycemic control." *International Journal of Clinicopathological Correlation* 2017 vol. 1 num 1 pp. 7-14.
36. Agoro, E. S., Nelson-Ebimie E., Soroh, A. E., & Odegbemi J. O "The Suitability of Non-Invasive Sample in the Assay of Glucose in Diabetes Mellitus Diagnosis and Sex Difference." *Journal of Applied Microbiology and Biochemistry* (2017). Vol.1 num .3.10 pp. 1-5
37. Nares-Torices M.A., González A., Martínez F. A., Morales M.O. "Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal?" *Medicina interna de México* 2019 vol 34 Num 6. Pp. 881-895.
38. Kartheeki B., Nayyar A.S., Ravikiran A., Samatha Y., Priyanka K. P., & Pranusha D. "Serum and salivary glucose levels in diabetes mellitus: A review." *The Nigerian Journal of General Practice* 2017 Vol 15 Num 2 pp. 17-21.
39. Jouda, Jamela AK, Lyden Kamil Mohammed, and Samal HK Al-Jaff. "Correlation of blood, salivary glucose levels and bloo HbA1c% in healthy and previously diagnosed Diabetes Mellitus Type 2 in a sec ion of patients of Baghdad hospital, Iraq." *Al-Kindy College Medical Journal* 12.1 (2016): 16-20.
40. * Lima-Aragão, Monica Virginia Viegas, et al. "Salivary profile in diabetic patients: biochemical and immunological evaluation." *BMC research notes* 9.1 (2016): 103. Lima-Aragão, MVV, de Oliveira-Junior, JJ, Maciel, MCG *et al.* Perfil salival en pacientes diabéticos: evaluación bioquímica e inmunológica. *BMC Res Notes* **9**, 103 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13104-016-1881-1>
41. Shaik, Sameeulla, et al. "Salivary Glucose and Oral Mucosal Alterations in Type II Diabetic Mellitus Patients." *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology* 29.4 (2017): 259.



42. Thapa, Kajol, et al. "Assessment of the salivary glucose as a non-invasive test for diabetic patients." *International Journal of Community Medicine and Public Health* 6.6 (2019): 2289. Thapa, Kajol y col. "Evaluación de la glucosa salival como prueba no invasiva para pacientes diabéticos". (2019)
43. Toma de muestra de saliva
<https://www.medicalexpo.es/prod/dna-genotek/product-76026-769622.html>
Consulta en internet: 07 de marzo de 2020 a las 8:33 am.
44. Recolección de saliva en micro tubos plásticos.
https://www.researchgate.net/figure/Recoleccion-de-saliva-en-micro-tubos-plasticos_fig4_311067439
Consulta en internet: 07 de marzo de 2020 a las 8:35 am.