



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Facultad de
Odontología



Escuela de
Graduados
Facultad de Odontología
Uruguay

Características salivales en pacientes diabéticos. Importancia de la amilasa salival. Revisión bibliográfica

Autora: Dra. Valentina Falco Souto

Tutora: Rosana Amaral

Co-tutora: Bernadet Herrera

Carrera de Especialización en Odontopediatría

Escuela de Graduados – Facultad de Odontología

Universidad de la República

Uruguay, 2026

ÍNDICE

RESUMEN	2
1. INTRODUCCIÓN	4
2. METODOLOGÍA	7
3. RESULTADOS DE BÚSQUEDA	8
4. ANTECEDENTES	10
4.1. DIABETES: EPIDEMIOLOGÍA, PREVALENCIA EN EL MUNDO Y EN LA REGIÓN.....	10
4.1.1 ETIOPATOGENIA. CLASIFICACIÓN. SEMIOLOGÍA.....	12
4.1.2 MANIFESTACIONES ORALES E IMPACTO EN LA ATENCIÓN ODONTOLÓGICA.....	17
4.2 SALIVA. DEFINICIÓN. COMPOSICIÓN. FUNCIONES.....	21
4.2.1 ALFA AMILASA SALIVAL: CARACTERÍSTICAS. FUNCIÓN. RELACIÓN CON EL MEDIO	29
4.2.2 FLUJO SALIVAL.....	34
5. DISCUSIÓN	36
6. CONCLUSIONES	46
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

RESUMEN

Introducción: La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica, que se caracteriza por la insuficiente o nula secreción de insulina por parte del páncreas o por la utilización ineficaz de la hormona por parte del organismo. El aumento de la prevalencia de la enfermedad, tanto en niños y adolescentes como en adultos, la han convertido en uno de los problemas de salud pública del siglo XXI. **Antecedentes:** Las manifestaciones de la enfermedad pueden observarse a cualquier edad, y éstas pueden incluir, entre otras, polidipsia, polifagia, poliuria, apetito permanente, pérdida de peso y fatiga. Se evidencian alteraciones secundarias a esta patología que afecta diferentes áreas del organismo. Asimismo, se observan complicaciones en la cavidad oral, dentro de ellas, se describen descenso de flujo salival y enfermedad periodontal. La saliva es un fluido biológico exócrino de gran importancia que se secreta hacia la cavidad bucal. Al igual que otros fluidos corporales, como las lágrimas, el sudor y el líquido cefalorraquídeo, la saliva tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del medio interno, y resulta útil para monitorear la salud en general. Aunque existen diversos componentes macromoleculares que se secretan en las glándulas salivales, la α -amilasa salival es la macromolécula de mayor concentración en la saliva y por su función enzimática, de las más importantes. **Objetivos:** este trabajo tiene como objetivo general identificar las características salivales en pacientes diabéticos. Como objetivos específicos se plantea en primera instancia indagar acerca de las diferencias en la concentración de alfa amilasa y glucosa salival en pacientes no diabéticos y diabéticos, en segundo lugar, la posibilidad de utilizar a la saliva como fluido diagnóstico de diabetes, en tercer lugar, determinar si existen variaciones en la concentración y función de la enzima alfa amilasa en pacientes diabéticos, en último lugar determinar si es posible aplicar estas diferencias en pacientes pediátricos.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica con búsqueda sistematizada en la base de datos PubMed y complementación con bibliografía de apoyo en bioquímica, fisiología y biología odontológica. La estrategia de búsqueda se desarrolló en capas, con dos ejes principales: diabetes mellitus y saliva humana. De la búsqueda inicial se obtuvieron 12.237 (eje 1 11.577, eje 2 660), luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se incluyeron 26 artículos en este trabajo.

Conclusiones: La saliva de pacientes diabéticos muestra diferencias cuantitativas y cualitativas en relación con los pacientes no diabéticos. La alfa amilasa salival

podría ser considerada indicador para el diagnóstico de la enfermedad, pero aún falta evidencia, fundamentalmente en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1.

Palabras clave: diabetes mellitus, alfa amilasa salival, niños y adolescentes, biomarcadores salivales

1. INTRODUCCIÓN

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta el año 2021 fueron diagnosticadas con diabetes más de 420 millones de personas. Esta cifra se ha cuadruplicado desde 1980 y de acuerdo con las proyecciones de la OMS, superará los 500 millones de personas a finales de la presente década. El aumento de la prevalencia, tanto en niños y adolescentes, como en adultos, han convertido esta enfermedad en uno de los problemas de salud pública del siglo XXI (1).

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la insuficiente o nula secreción de insulina por parte del páncreas o por la utilización ineficaz de la hormona por parte del organismo. El funcionamiento correcto de esta hormona se relaciona directamente con la capacidad para mantener los niveles estables de glucosa en sangre. Las manifestaciones de la enfermedad pueden observarse a cualquier edad, y éstas pueden incluir, entre otras, polidipsia, polifagia, poliuria, apetito permanente, pérdida de peso y fatiga (2). Además, se han documentado alteraciones secundarias a esta patología que afectan diferentes áreas del organismo. Entre las principales patologías asociadas se destacan nefropatías, cardiopatías, vasculopatías y retinopatías (3). Asimismo, se observan complicaciones en la cavidad oral, como mayor riesgo a infecciones, alteración en el gusto, xerostomía, mayor riesgo y prevalencia de lesiones de caries, paradenciopatías y alteraciones en el flujo salival (4). Considerando el rol fundamental que cumple la saliva manteniendo la salud oral, se podría inferir que las variaciones en el fluido salival en pacientes diabéticos estarían en relación con las alteraciones observadas.

La saliva total es el producto de las secreciones de las glándulas salivales mayores y menores, más la presencia del fluido crevicular, si bien está constituida en un 99% por agua, el 1% restante cumple funciones muy importantes en el mantenimiento de la salud oral, componiéndose este pequeño porcentaje por elementos orgánicos e inorgánicos. El componente inorgánico está constituido por iones, tales como calcio, sodio, potasio y bicarbonato (entre otros); mientras que el componente orgánico lo constituyen proteínas (enzimas, inmunoglobulinas, mucinas), glúcidos, lípidos y productos nitrogenados como amonio y urea (5).

Tal como se mencionó anteriormente, la saliva tiene múltiples funciones en la cavidad oral, según Humphrey éstas pueden agruparse de la siguiente manera: 1) lubricación y protección; 2) acción buffer y aclaramiento; 3) mantenimiento de la integridad oral; 4) actividad antibacteriana y 5) gusto y digestión (6). No obstante,

otros autores prefieren no categorizar las funciones de la saliva y consideran que éstas son múltiples, variadas y con características de **anfi-función**, y que un mismo componente de la saliva puede tener funciones diferentes e incluso opuestas. Como ejemplo, algunas proteínas pueden ser fuente de nutrientes para diversos microorganismos orales y al mismo tiempo actuar facilitando la aglutinación de bacterias, eliminándolas del medio bucal (7).

Si consideramos la función de la saliva en la digestión, una de las enzimas que interviene en el inicio del metabolismo glucídico es la alfa amilasa salival humana (AASH), y su principal función consiste en la digestión inicial de carbohidratos, como el almidón. El almidón es un homopolisacárido formado por dos tipos de polímero de glucosa, la amilosa y la amilopectina. La amilosa consiste en cadenas largas y sin ramificar de residuos de α -D-glucosa conectadas por enlaces α (1 $\rightarrow$ 4). La amilopectina, a diferencia de la amilosa, está muy ramificada con enlaces glucosídicos son del tipo α 1 $\rightarrow$ 6 y α 1 $\rightarrow$ 4 (8). La AASH es una glucosidasa que rompe los enlaces 1-4 del almidón. Como consecuencia se generan moléculas más simples que el almidón, como monosacáridos, disacáridos u oligosacáridos, que sirven como fuente energética tanto para el huésped como para microorganismos. También modulan la adhesión y el crecimiento bacteriano sobre las superficies orales, actuando de nexo entre la película adquirida del esmalte y las bacterias. Algunas bacterias pueden formar complejos con la AASH, y en la medida que se exprese su actividad enzimática, dichas bacterias pueden acceder a los nutrientes de forma más sencilla (7).

De acuerdo a diferentes investigaciones, las características salivales en niños pueden variar respecto a las de los adultos. En efecto, las variaciones salivales asociadas a la edad se encuentran bien documentadas. Por ejemplo, la concentración proteica salival es mayor en la población infantil. Estos hallazgos están en relación con la sustitución de tejido parenquimatoso o funcional por tejido fibroso, que sucede como consecuencia directa del envejecimiento, estos cambios son más evidentes a nivel de la glándula parótida (9).

En igual sentido, la concentración de glucosa y AASH en saliva podría ser un parámetro prometedor como indicador de diabetes en niños y adolescentes. A su vez, se ha visto que la concentración de esta enzima, se ve alterada en circunstancias tales como trastornos de ansiedad, anorexia nerviosa, trastornos del sueño y situaciones de estrés (del dolor y laboral) (10).

Avances médico-tecnológicos han llevado a investigar la presencia de diferentes biomarcadores en fluidos corporales como la sangre, orina, líquido cefalorraquídeo y plasma. En la actualidad, diferentes marcadores son utilizados con éxito en el

diagnóstico y prevención de diferentes enfermedades como, cáncer, enfermedades cardiovasculares, renales, infecciones, enfermedad de Alzheimer, entre otras (11). En este contexto, la medicina actual se orienta a la identificación de marcadores biológicos en la saliva, a través de estrategias que resulten lo menos invasivas para el paciente, con el objetivo de facilitar el diagnóstico y monitoreo de la diabetes (12). Objetivos: Como objetivo general identificar las características salivales en pacientes diabéticos. Como objetivos específicos se plantea en primera instancia indagar acerca de las diferencias en la concentración de alfa amilasa y glucosa salival en pacientes no diabéticos y diabéticos, en segundo lugar, la posibilidad de utilizar a la saliva como fluido diagnóstico de diabetes, en tercer lugar, determinar si existen variaciones en la concentración y función de la enzima alfa amilasa en pacientes diabéticos, en último lugar determinar si es posible aplicar estas diferencias en pacientes pediátricos.

2. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica con búsqueda sistematizada en la base de datos PubMed y complementación con bibliografía de apoyo en bioquímica, fisiología y biología odontológica. La estrategia de búsqueda se desarrolló en capas, con dos ejes principales: diabetes mellitus y saliva humana.

En el primer eje se efectuó una búsqueda primaria con el término diabetes mellitus, obteniéndose 11.577 trabajos. Posteriormente se centraron los resultados hacia diabetes mellitus tipo 1 (1.171 resultados) y diabetes mellitus tipo 2 (5453 resultados). A partir de la búsqueda de diabetes mellitus tipo 1 se aplicaron los términos 'children' y 'adolescents', reduciendo los resultados a 374 trabajos. Dentro de este grupo se priorizaron revisiones sistemáticas, meta-análisis, libros y documentos que abordaran la patología en general y sus complicaciones orales en población pediátrica. De este proceso se seleccionaron 12 trabajos.

En el segundo eje, se realizó una búsqueda paralela con el término 'human saliva'. Al limitar a revisiones sistemáticas de los últimos 20 años se obtuvieron 660 resultados. Se direccionó la búsqueda hacia trabajos que incluyeran amilasa salival, proteínas, glucosa y diabetes. Luego de aplicar filtros para revisiones, libros y documentos, se obtuvieron 26 trabajos; se excluyeron los referidos a otras patologías sistémicas, manteniéndose 21 trabajos. Finalmente, se descartaron artículos que no correspondían a trabajos de investigación o revisiones sistemáticas, seleccionándose 14 trabajos finales, centrados en saliva en pacientes diabéticos y su relación con caries y enfermedad periodontal.

Criterios de inclusión: publicaciones de los últimos 20 años, revisiones sistemáticas, meta análisis, estudios clínicos, trabajos centrados en diabetes y saliva, y literatura disponible referida a niños y adolescentes. Criterios de exclusión: trabajos sobre otras patologías sistémicas, artículos sin relación directa con los objetivos del estudio y publicaciones sin acceso a resumen o texto completo.

En todos los casos, la selección se realizó en tres etapas: lectura del título y resumen, evaluación del texto completo y clasificación temática según su aporte a los objetivos del trabajo. El acceso a texto completo se efectuó mediante PubMed y portal Timbó. La información se complementó con libros de bioquímica, fisiología y biología odontológica para sustentar apartados conceptuales.

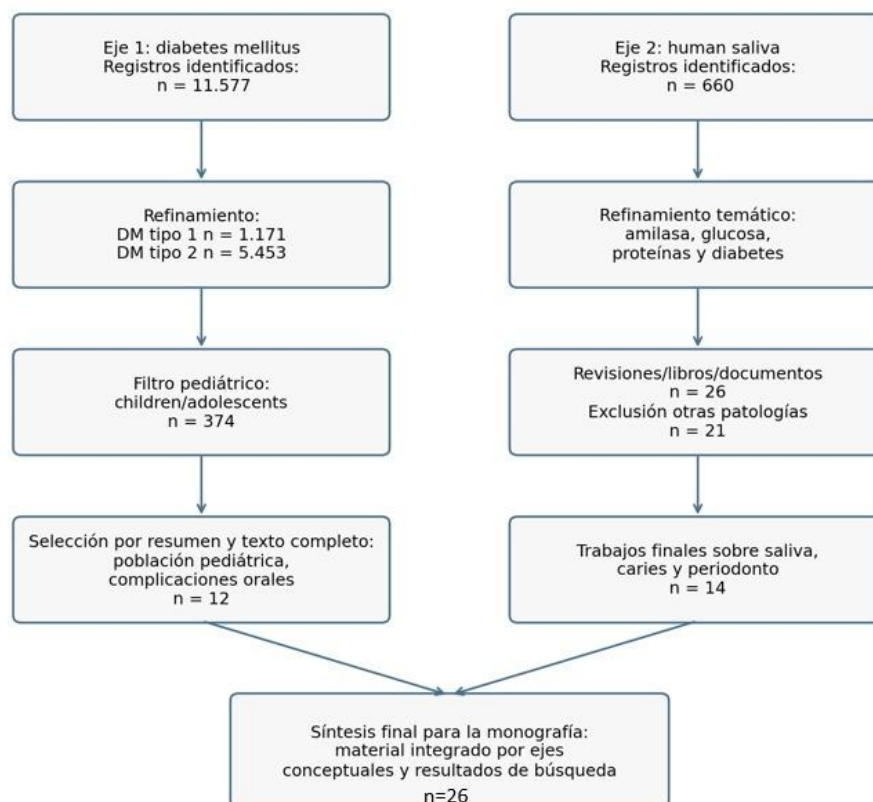


Figura 1. Flujograma de búsqueda.

3. RESULTADOS DE BÚSQUEDA

Dentro de los resultados de la búsqueda se destacan dos grandes aportes, por un lado, las complicaciones orales que presentan los pacientes diabéticos podrían asociarse con cambios en la composición salival. Por otro lado, algunos de estos cambios pueden ser medibles y ser utilizados como biomarcadores de diabetes. En este trabajo se consideraron biomarcadores y MeSH para la búsqueda alfa amilasa salival, glucosa salival y otras proteínas salivales.

Los resultados pusieron en evidencia la heterogeneidad metodológica: se identificaron diferencias en el horario de toma de muestra, el tiempo de ayuno o desde la última ingesta, la indicación o no de higiene previa, el empleo de saliva estimulada o no estimulada y el método de procesamiento y conservación. Los resultados de la búsqueda se esquematizan en la tabla 1 para facilitar su visualización.

Base de datos	Búsqueda primaria	MeSH	Selección y resumen	Criterios de inclusión	Selección y texto completo	Aporte principal	Observación
PubMed	Diabetes mellitus / DM1 / DM2 /	children-adolescents	374	Texto completo, 20 años, revisiones	12	Complicaciones orales, epidemiología y clínica pediátrica	Mayor disponibilidad para DM1 en población pediátrica
PubMed	Human saliva /	amilasa / glucosa / proteínas / diabetes	26	Revisión, texto completo, 20 años	14	Biomarcadores salivales y composición de la saliva	Predominio de estudios heterogéneos en diseño y métodos

Tabla1

4. ANTECEDENTES

4.1. DIABETES: EPIDEMIOLOGÍA, PREVALENCIA EN EL MUNDO Y EN LA REGIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por presentar niveles elevados de glucosa en sangre. Esta patología está asociada con problemas en corazón, vasos sanguíneos, ojos, riñones, nervios, alteraciones en la cicatrización, desarrollo de hipertensión, aumento de peso y aumento de ácido úrico en la orina (3,13).

La enfermedad como tal se manifiesta de diferentes formas, siendo la Diabetes Mellitus tipo 1 y Diabetes Mellitus tipo 2 los cuadros más frecuentes. Otras variedades de DM pueden deberse a diferentes etiopatogenias como: alteraciones genéticas en las células pancreáticas, defectos en el funcionamiento de la insulina, enfermedades relacionadas con la secreción exógena del páncreas, endocrinopatías, consumo de drogas y otros químicos o síndromes genéticos (3).

En relación a la población infantil y adolescente, en la literatura se habla de una incidencia elevada de DM tipo 1. El aumento constante en la incidencia de DM tipo 1 en los últimos años está relacionado con los cambios ambientales y los hábitos del estilo de vida modernos y sus efectos nocivos. La mayor incidencia para este tipo de DM, se observa en los rangos etarios entre 5-9 años y entre los 10-14 años, con valores similares de incidencia tanto para hombres como para mujeres (14). Sin embargo, en los últimos años se ha observado un incremento en niños y adolescentes que padecen de DM tipo 2 y resistencia a la insulina, asociado a la creciente epidemia de obesidad infantil (2).

A nivel mundial, alrededor de 500 millones de personas viven con diabetes y se estima que aproximadamente 18.7 millones de personas no pueden cumplir con el tratamiento adecuado o se les dificulta mantener una buena calidad de vida debido a los bajos ingresos económicos del hogar (1). En una revisión presentada por Gomber, se observó que la incidencia de la enfermedad está en aumento, esta observación podría estar en relación con el acceso que se tiene a la información en cada país y los métodos para obtenerlos, sumados a los factores de riesgo mencionados anteriormente. Es importante destacar que en países de bajos recursos no es posible recopilar la información necesaria respecto a la enfermedad, y se desconoce el número de personas diagnosticadas con diabetes (1).

Se ha observado que los factores de riesgo para la DM tipo 2 están en relación con los hábitos de vida, sedentarismo, poca actividad física, mala alimentación,

consumo de alcohol y tabaco (13). Sin embargo, en el caso de la DM tipo 1, los factores de riesgo son diferentes, influyen mucho las interacciones genéticas con el ambiente, por ejemplo, las personas que viven en climas fríos, tienen mayor predisposición de desarrollar este tipo de diabetes (2).

Si se considera Latinoamérica, los números varían de acuerdo a cada región, (Ver figura 2) esto se debe en parte a la diversidad étnica y a las diferentes realidades sociopolíticas y geográficas que tiene cada país. En esta línea, características biológicas, ambientales, de acceso a la educación, de cuidados de salud general, nutrición y nivel económico, son factores que influyen en el desarrollo de diabetes (14).

En 2019 se estimaba que el número de personas con DM en Latinoamérica era de 31.6 millones, actualmente ese número asciende a 32 millones de personas que viven con diabetes. En países como México, Haití y Puerto Rico, se ve mayor prevalencia de la enfermedad, mientras que niveles más bajos se observan en países como: Colombia, Ecuador, República Dominicana, Perú y Uruguay. Se estima que para el año 2030, la cantidad de personas enfermas en Latinoamérica, aumentará a 40.2 millones y a 49.1 millones para 2045 (14). Son cifras elevadas si se considera que el período de tiempo estimado es breve.

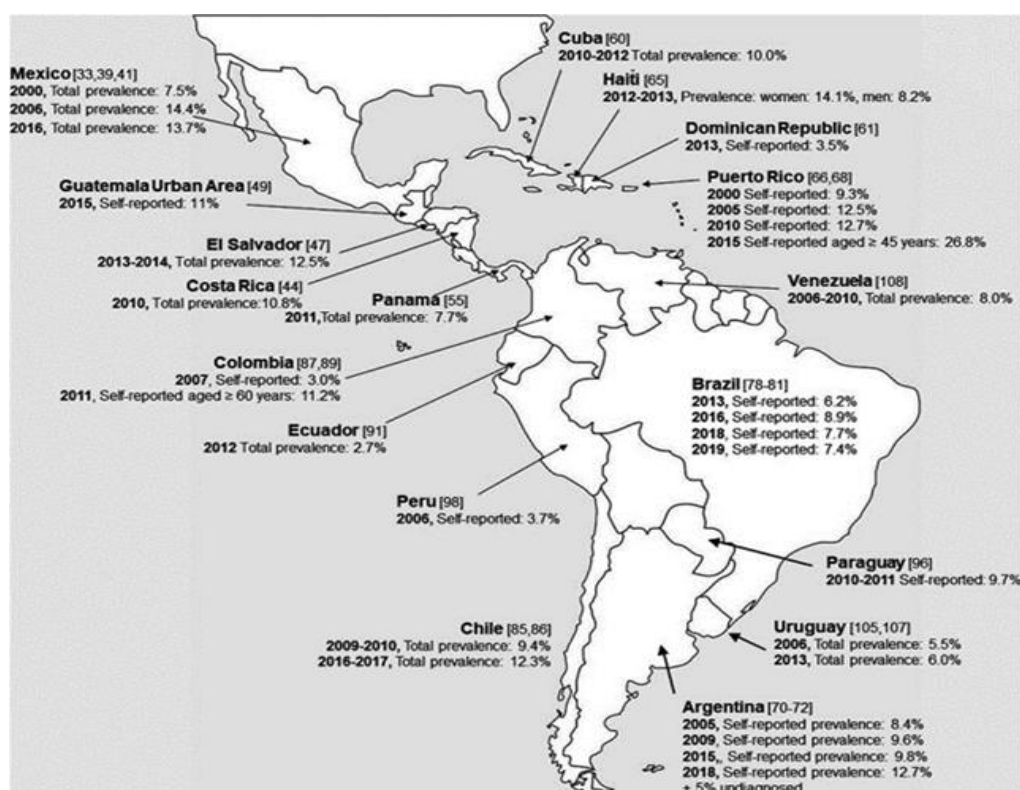


Figura 2 Reportes de prevalencia de la diabetes mellitus en América Latina. Datos no oficiales (14).

Si bien a nivel latinoamericano se observa un incremento en el número de personas que tienen la enfermedad, se dificulta establecer correctamente la prevalencia de la DM en cada país. Entre las posibles causas de la falta de datos oficiales, podrían mencionarse las limitaciones de la población para acceder a la atención en salud o falta de recursos en los centros hospitalarios para realizar un correcto diagnóstico (14).

Tomando en consideración los últimos seis años, durante la pandemia de COVID-19 ocurrieron cambios en el estilo de vida y cuidados personales de toda la población. En el trabajo de Jamie Hartmann-Boyce, publicado en *The Lancet*, la diabetes es considerada un factor de riesgo de COVID-19. Si bien no se mencionan números concretos se describe un descenso en el número de admisiones de pacientes diabéticos en los centros de salud con respecto a los adultos, durante 2020. Además, se menciona un aumento en las consultas pediátricas y de cuidados intensivos, en pacientes diabéticos, teniendo como referencia diferentes trabajos publicados en distintas partes del mundo (15).

En un estudio realizado por *Avilés-Santa et al*, se describe un aumento real de la cantidad de personas que padecen la enfermedad, y se concluye que es difícil para los ministerios de salud de cada país contar con la información exacta respecto a la diabetes. Se sugiere que cada país debe redoblar los esfuerzos para establecer de manera eficiente y efectiva modelos preventivos de salud, para lograr mejor calidad en la atención de las personas dependiendo de la región donde se encuentre (14).

4.1.1 ETIOPATOGENIA. CLASIFICACIÓN. SEMIOLOGÍA

El páncreas es una glándula situada a nivel abdominal, por detrás del estómago. Está compuesta por dos tipos de tejidos, los acinos y los islotes de Langerhans. Se describe una porción exócrina (acinos), encargada de secretar jugos digestivos y enzimas hacia el estómago e intestino, y una porción endócrina (islotes de Langerhans) que secretan hormonas directamente hacia la sangre (16). Ver fig. 2

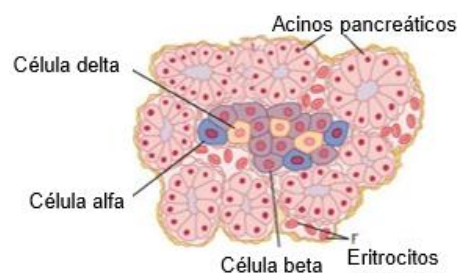


Figura 3. Anatomía fisiológica de un islote de Langerhans pancreático, en el centro de la figura. Disponible en: www.fsp.hc.edu.uy Modificado utilizando IA (17).

La diabetes mellitus (DM) tipo 1 se caracteriza por una deficiencia absoluta en la secreción de insulina. Esta hormona es producida por las células β del páncreas y es esencial para la regulación del metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas. La insulina es una proteína pequeña, que en concentraciones normales se une a un receptor específico ubicado en la superficie de la membrana celular. Luego, el complejo receptor-insulina activa diferentes vías de respuesta (ver figura 4) entre estas, permeabilizar la membrana celular para que la glucosa pueda entrar a la célula y sea utilizada como principal fuente de energía (16).

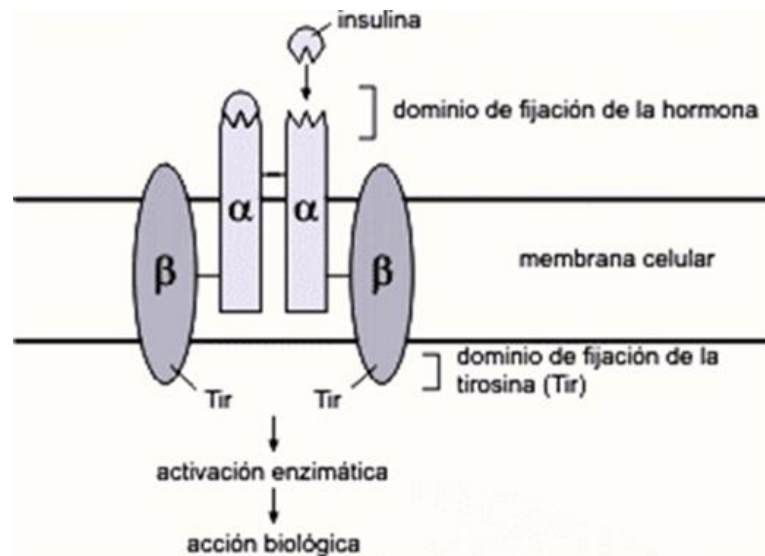


Fig. 4. Estructura tetramérica del receptor de insulina. Las subunidades α se unen a la insulina, las subunidades β poseen la actividad enzimática (18).

A diferencia de la DM tipo 1, en la DM tipo 2, la etiopatogenia de la enfermedad puede ser resultado de la combinación de un menor número de células β funcionando correctamente y/o una menor sensibilidad de los tejidos respecto a la insulina. Esta menor sensibilidad se conoce como resistencia a la insulina (16,19).

Sin importar el tipo de DM, ya sea por la ausencia de insulina o por la resistencia a la misma, el metabolismo de la glucosa se ve alterado. En todos los casos, la presencia de la enfermedad determina que las células, (con excepción de las del encéfalo), no absorban ni utilicen de modo eficiente la glucosa. Como resultado, hay un incremento de glucosa en la sangre (hiperglucemia), hay un descenso progresivo de la utilización celular de glucosa y un aumento en la utilización de las grasas y proteínas (16,20).

Los primeros síntomas de diabetes tipo 1 pueden comenzar de forma brusca, caracterizándose por un aumento en la ingesta de líquidos y alimentos (polidipsia y polifagia), mayor necesidad de orinar (poliuria), cambios en el humor, pérdida de

peso, visión borrosa y fatiga. En algunos casos puede haber dolor abdominal, vómitos y dificultad para respirar. Dentro de las manifestaciones de la enfermedad, se ha observado que en jóvenes (donde prevalece la DM tipo 1), hay un incremento en el riesgo de provocar cetoacidosis (2) (ver figura 5). Este cuadro clínico se caracteriza por un aumento en la sangre u orina de cetonas, estas sustancias si se acumulan en exceso pueden resultar tóxicas para el organismo, requiriendo hospitalización para su tratamiento (21). En adolescentes con DM tipo 1 se puede observar un retraso en la edad de desarrollo sexual al compararlos con pacientes sanos (2).

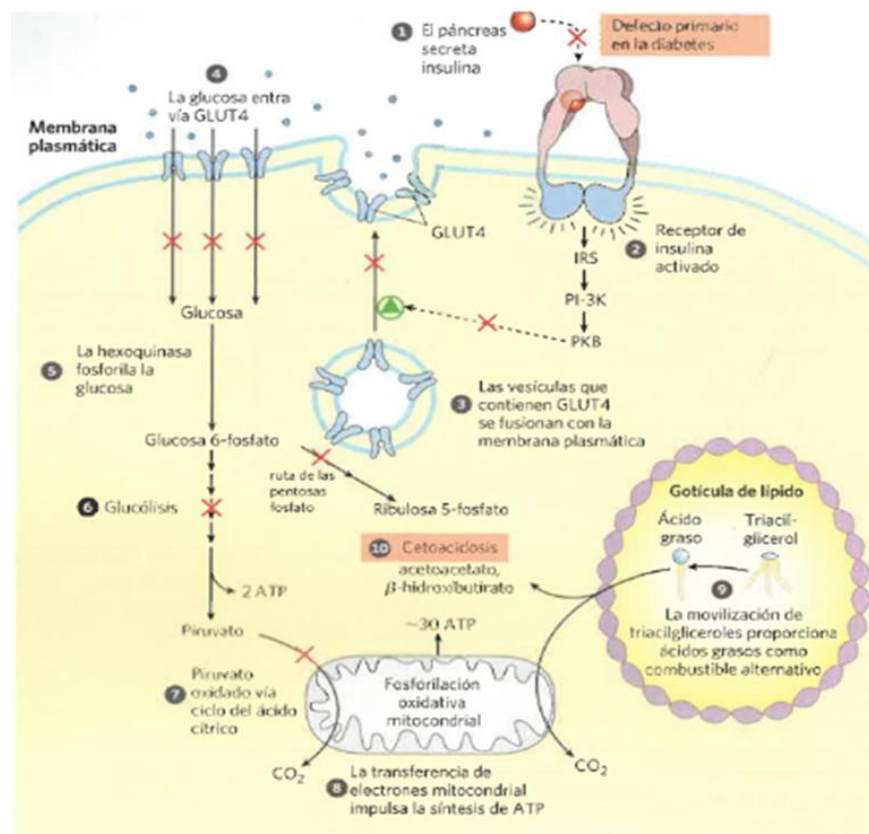


Fig. 5. En la DM tipo1, la falta de insulina impide la captación de glucosa y como resultado, los posteriores mecanismos de ingreso a la célula se ven inhibidos (indicado con X). Como consecuencia, los adipocitos degradan triacilglicerol almacenados en gotículas de grasa y suministran los ácidos grasos resultantes a otros tejidos para la producción mitocondrial de ATP. Como consecuencia de la oxidación de ácidos grasos en el hígado, se acumulan dos productos colaterales acetacetato y β -hidroxibutirato. Estos productos son liberados a la sangre, proporcionando combustible para el cerebro, disminuyendo el pH sanguíneo y produciendo cetoacidosis (22).

Los síntomas descriptos anteriormente pueden ser explicados mediante diferentes fenómenos físico-químicos. A nivel celular, la glucosa se acumula en el medio intercelular, provocando un aumento en la presión osmótica y una salida de agua

desde la célula. Como consecuencia, se pierde una gran cantidad de líquidos por la orina y se activan los mecanismos reguladores de la sed. La glucosa acumulada en el medio intercelular activa ciertos mecanismos que implican la utilización de las reservas de lípidos y proteínas, a nivel general, por esto, es común observar adelgazamiento en los cuadros de DM tipo 1 (16).

Con respecto a la DM tipo 2, a diferencia de lo que sucede en la DM tipo 1, las células pancreáticas secretan insulina en concentración normal. Sin embargo, la hormona no es captada por todos sus receptores, localizados en la membrana celular. Como resultado, hay un aumento de la concentración plasmática de insulina. Esto tiene como consecuencia procesos graduales que promueven el desarrollo de resistencia a la insulina y alteración en el metabolismo glucídico. Aunque aún se desconocen cuáles son los mecanismos que vinculan ambos procesos, es común observar un incremento en el peso del paciente. Algunos estudios señalan que existen menos receptores de insulina en personas obesas que en personas delgadas, lo que interferiría con la captación de glucosa del medio. Otros autores consideran que la resistencia a la insulina, está vinculada con anomalías en las vías de señalización que involucran a los receptores de membrana (16).

Desde una perspectiva general, el paciente con DM tipo 2 tiene alterado su metabolismo, manifestándose con obesidad (acumulada a nivel abdominal), aumento de triglicéridos en sangre con disminución de colesterol, asociado a lipoproteína de alta densidad, hiperglucemia en ayunas e hipertensión. Esta forma de presentación de la enfermedad suele estar asociada a falta de actividad física, consumo de alcohol y tabaquismo (16).

Hace algunos años se consideraba la edad como un factor de riesgo de DM tipo 2, con mayor prevalencia en personas de 50-60 años. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un incremento de DM tipo 2 en jóvenes, debido a los cambios en el estilo de vida (sedentarismo, exceso de consumo de comida chatarra, tabaquismo). Este hecho, ha planteado un desafío a la hora de realizar un diagnóstico diferencial con DM1(1).

En este sentido, existen diferentes exámenes clínicos para el diagnóstico de DM, estos deben realizarse en un entorno de atención médica, por lo general se repiten en un segundo día o incluso con diferencia de meses, muchas veces se utiliza más de un tipo de examen para establecer un correcto diagnóstico. Cada estudio refleja diferentes aspectos del metabolismo de la glucosa. La indicación de cada estudio dependerá del médico tratante y de qué aspecto metabólico se desea conocer (23).

Dentro de los estudios utilizados, una de las opciones es el de Glucosa plasmática en ayunas (GPA). Esta prueba, consiste en medir el nivel de glucosa en sangre sin comer ni beber nada, excepto agua, durante al menos 8 horas antes de la prueba. Generalmente se realiza a primera hora de la mañana, antes del desayuno, tomando una muestra de sangre. En una persona sana la concentración de glucosa considerada normal en sangre, (glucemia) en ayunas es de 70 a 99 mg/dL. Cuando el nivel de glucosa en sangre en ayunas se encuentra entre 100 mg/dL a 125 mg/dL, se habla de un estado de pre-diabetes, cuando los valores en sangre son superiores o iguales a 126 mg/dL, se considera que tiene DM (23).

Otro estudio usado para medir la concentración de glucosa en sangre, es la prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c), que mide el nivel promedio de glucosa en los últimos tres meses. Este método puede ser utilizado solo o en conjunto con otro método para el diagnóstico de DM, el médico tratante también puede indicar este análisis clínico para evaluar el comportamiento del paciente que se encuentra bajo tratamiento de la enfermedad ya establecida.

A diferencia del examen sanguíneo de Glucosa plasmática en ayunas, la prueba HbA1c consiste en la punción en la punta de uno de los dedos para obtener una pequeña muestra de sangre. El resultado se evalúa en porcentajes, mientras más alto es el porcentaje, mayor es el nivel de glucosa en sangre:

- Un porcentaje menor al 5,7% (por debajo de 39 mmol/mol) indica un nivel normal de HbA1c
- Valores entre 5,7 a 6,4% (39-47 mmol/mol), indican pre-diabetes
- Valores por encima del 6,5% ($\geq$ 48 mmol/mol) indican diabetes establecida (23).

Otro estudio que también es utilizado en el diagnóstico de la enfermedad, es el de la glucosa plasmática (GP) a las 2 horas. En éste, el paciente ingiere una carga de glucosa que contiene el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua (establecido por la OMS). Se espera un lapso de dos horas luego de la ingesta, una vez transcurridas, se observan los valores en sangre: ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) indican diabetes, valores entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) a 199 mg/dL (11,0 mmol/L) indican un cuadro de pre-diabetes. Los valores son los establecidos según la American Diabetes Association (ADA) para personas no embarazadas (23) (Ver figura 6).

Test	Diabetes	Prediabetes	Sano
Glucosa plasmática en ayunas	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	70 a 99 mg/dL
HbA1c (Hemoglobina glicosilada)	≥ 6,5%	Entre 5,7 a 6,4%	Menor al 5,7%
Glucosa plasmática a las 2Hs (Luego de ingerir 75 g de glucosa)	≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L)	140 mg/dL a 199 mg/dL (7,8 mmol/L) 11,0 mmol/L)	Menor a 140 mg/dL

Fig. 6. Estudios habitualmente utilizados para diagnóstico de diabetes y sus valores de referencia para los distintos estadios clínicos. Modificado de su original en inglés (23).

Cualquiera sea el examen por el que se opte, se requiere de la cooperación del paciente y de la extracción de la muestra de sangre. Las pruebas mencionadas presentan ventajas tales como, ser mundialmente conocidas, económicas y estar disponibles en los centros de salud. No obstante, presentan desventajas. Por ejemplo, durante el día la glucemia varía mucho y requiere horas de ayuno, el paciente puede informar erróneamente sobre su estado de ayuno. También, en caso de tomar medicación, debe suspenderse. Si comparamos el examen de Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA) respecto a la Glucosa plasmática a las 2Hs, este último resulta más caro debido a la utilización de 75g de glucosa (23). Otra de las desventajas de este tipo de exámenes es que la toma de la muestra sanguínea puede resultar traumática, más aún en el área pediátrica. Si consideramos que la saliva es un fluido corporal que aporta mucha información y es de fácil recolección comparado con otros fluidos corporales, usarla como medio de diagnóstico podría ser una mejor opción (11).

4.1.2 MANIFESTACIONES ORALES E IMPACTO EN LA ATENCIÓN ODONTOLÓGICA

La diabetes es un problema de salud pública que aumenta los costos de los cuidados en salud. Está establecida como una epidemia que afecta la salud general y la calidad de vida de las personas (14).

La diabetes puede provocar complicaciones sistémicas crónicas y la cavidad bucal no está exenta de ello. Varios son los estudios que muestran que estar diagnosticado con DM, es un factor de riesgo para desarrollar diversas complicaciones bucales (2,4,5,21,24,25,26,27,28). Entre las complicaciones

bucales más frecuentes se encuentran disminución en el flujo salival, mayor prevalencia de caries dental, cambios en la salud periodontal, alteración en la microflora y mayor frecuencia de infecciones orales (20).

Muchas investigaciones concluyen que existe relación directa entre las infecciones bucales y la DM. Se ha demostrado que el aumento de glucosa y otros carbohidratos en la saliva produce un aumento concomitante de la proliferación de microorganismos orales más patógenos y oportunistas, como la *Candida albicans*.

Otras modificaciones observadas en la saliva incluyen cambios físicos, (como el aumento de la viscosidad) y químicos (como el descenso de pH). Se observan, además, cambios en la composición proteica, por ejemplo, aumento de la concentración de inmunoglobulinas A y G. También, disminuyen los niveles de proteínas antimicrobianas como la lactoferrina y la lisozima (27).

Si bien hay evidencia científica que confirma el riesgo aumentado de desarrollar caries dental en pacientes diabéticos, aún no se establece cuáles son los mecanismos que conducen a esta asociación. Algunos estudios, muestran una relación entre la prevalencia de caries y variaciones en el recuento de las bacterias cariogénicas (*Streptococcus mutans* y *Lactobacillus casei*), pero sus resultados no son concluyentes. En efecto, otros estudios muestran que no existen diferencias entre pacientes sanos y diabéticos. Estas diferencias podrían deberse a la metodología aplicada. Se ha observado en cuadros de DM tipo 1 la correlación entre caries y niveles altos de glucosa en saliva, la presencia de ésta en el medio contribuye a un descenso del pH salival, promoviendo la proliferación de bacterias causantes de caries y de enfermedad periodontal (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*), aumentando la inflamación oral y la respuesta de los mediadores de la inflamación (27).

Sin estar asociada a ningún cuadro específico de DM, la enfermedad periodontal es considerada por algunos autores como la sexta de las principales complicaciones de la DM. Las primeras cinco complicaciones son daños en riñones, ojos, nervios, vasos sanguíneos y corazón (28).

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria inducida por bacterias específicas Gram negativas, que se asocian al desarrollo y progresión de la enfermedad. Estas bacterias forman parte del biofilm que se adhiere a la superficie dentaria. Si el biofilm no es removido correctamente durante el cepillado, las toxinas producidas por las bacterias, comienzan a actuar de manera local sobre los tejidos, generando inicialmente inflamación en las encías. Eventualmente, destruyen los tejidos de soporte dentario (28,29).

Los pacientes diabéticos pueden ser más susceptibles al desarrollo de enfermedad periodontal. El mecanismo que explica esta condición, se debe a que, entre otros factores, la función de los polimorfonucleares se ve modificada, hay alteraciones en el metabolismo de las fibras colágenas, la presencia de productos de la glicosilación en la saliva puede afectar directamente la estabilidad del colágeno y la integridad de los vasos sanguíneos (28). Diferentes autores han demostrado que la presencia de DM incrementa la prevalencia, incidencia y severidad de la enfermedad periodontal, lo que no está establecido, es si al tratar la enfermedad periodontal se logra regular los valores de glucemia (2,29,30).

Se vio que niños con DM tipo 1 tenían un riesgo 2.8 veces mayor de presentar un estado inicial de gingivitis al compararse con el grupo control. Los niños diabéticos presentan mayor acumulación de placa microbiana, sarro e inflamación gingival, respecto a niños sanos. Si se compara la progresión de la enfermedad periodontal en niños sanos con respecto a niños diabéticos que han padecido la enfermedad por diferente período de tiempo, se observa que los diabéticos recientemente diagnosticados presentan mayor sangrado gingival en comparación con niños sin diabetes. Los niños diagnosticados con varios años de anterioridad, presentan mayor profundidad de sondaje con respecto a niños no diabéticos (2,27). Si bien la prevalencia de la enfermedad periodontal varía dentro de los diabéticos tipo 1 y tipo 2, no hay estudios que evidencien la presencia de enfermedad periodontal en niños y adolescentes diabéticos tipo 1(1,2,31).

Se observó que, en pacientes diabéticos con una regulación deficiente de la glucemia, se desarrolla más rápidamente un cuadro de periodontitis severa (31). El incremento en la susceptibilidad de los tejidos a la destrucción, podría deberse a un aumento de los productos glicosilados finales presentes en la saliva, que podrían alterar a los receptores de macrófagos y monocitos, aumentando la presencia de mediadores inflamatorios, IL-6 (interleuquina) y TNF- α (del inglés: Tumor Necrosis Factor alpha) (31,32). A su vez, la circulación sanguínea en el área periodontal se torna más lenta, lo que provoca que la encía y el hueso se vuelvan más susceptibles a las infecciones (27).

Además del riesgo aumentado en patologías orales, los pacientes diabéticos presentan mayor probabilidad de desarrollar complicaciones frente a los tratamientos odontológicos. A modo de ejemplo, las infecciones bucales post-extracción aumentan en pacientes diabéticos debido a que la función de los polimorfonucleares está alterada y la respuesta del huésped es más lenta frente a los patógenos (28). Sin embargo, teniendo en cuenta el riesgo aumentado, la

literatura actual no indica la prescripción de antibióticos como tratamiento profiláctico ni postoperatorio (33).

La prescripción de antibióticos en la práctica odontológica en pacientes diabéticos, es un tema que ha variado a lo largo de los años. Las guías actuales tratan de evitar el uso innecesario de éstos debido a la resistencia bacteriana que puede causar su abuso (33). En pacientes con buen control de la glucemia y adhesión al tratamiento, cuando el nivel de Glucosa Plasmática en Ayunas es <200 mg/dL, no está indicada la administración de antibióticos. Si la concentración de Glucosa Plasmática en Ayunas es ≥ 200 mg/dL la profilaxis previa no es necesaria, pero sí se recomienda administrar antibióticos después de procedimientos dentales invasivos (2,27,33). El antibiótico de primera elección es la amoxicilina, en caso de alergias se puede prescribir azitromicina o claritromicina (33). De ser necesario, es fundamental la interconsulta con el médico tratante, para tomar la decisión correcta sobre el antibiótico a elegir. Las guías y protocolos varían año tras año, en función de nuevos conocimientos. Por lo tanto, es importante la formación continua del odontólogo, sobre las últimas guías (33).

Otra complicación que puede generarse, durante la atención odontológica, es un estado de hipoglucemia. Durante esta condición fisiológica, los niveles de glucosa plasmática disminuyen a valores menores a los normales (70 mg/dL). Frente a este descenso, el organismo responde inhibiendo la producción de insulina, estimulando la liberación de la hormona glucagón y activando hormonas reguladoras como el cortisol, epinefrina y adrenalina. El cortisol actúa regulando y aumentando la producción hepática de glucosa, restableciendo los niveles de glucemia que habían disminuido (16).

Un cuadro de hipoglucemia puede advertirse por temblores, palidez, cuadros de ansiedad, irritabilidad y miedo, hambre, visión borrosa, aumento en la sudoración, pudiendo concluir en la pérdida de consciencia. Si se sospecha de hipoglucemia en la consulta, se deberá administrar algún tipo de carbohidrato, glucagón u otra medida que permita reestablecer de forma rápida la glucemia (27).

El mejor momento del día para la atención odontológica del paciente diabético, es la mañana, ya que los niveles de cortisol se encuentran elevados en relación a la insulina, de esta manera, se disminuye el riesgo de hipoglucemia. Cabe mencionar que, en los pacientes tratados con insulina, la hora de la consulta no debe coincidir con el de mayor funcionamiento de la hormona, para evitar una hipoglucemia. En estos casos, se deberá considerar el tipo de insulina que se le administra (de acción rápida, lenta o regular) para poder establecer el momento indicado de consulta.

También, el profesional deberá considerar la hora en que el paciente realizó la última ingesta y recibió su medicación (27).

Es fundamental que el profesional de la salud oriente al paciente diabético en el cuidado de su salud oral, mediante una técnica adecuada de cepillado dental, uso de hilo y controles odontológicos periódicos. En niños y adolescentes con DM, la interacción de la familia con su odontólogo es indispensable para evitar cuadros severos de enfermedad periodontal o infecciones oportunistas.

La literatura menciona que, a los pacientes diabéticos se les indican controles periódicos más seguidos (comparado con pacientes sanos) entre 3-6 meses, para la realización de una higiene profesional, remoción de biofilm o sarro dental, recomendables para mantener la salud oral y evitar complicaciones futuras (27,28).

4.2 SALIVA. DEFINICIÓN. COMPOSICIÓN. FUNCIONES

La saliva es un fluido biológico exócrino de gran importancia, que se secreta hacia la cavidad bucal a través de las glándulas salivales mayores y menores (7,11,34). Se estima que su pH normal varía entre 6-7, siendo ligeramente ácida, situándose en un rango de 5.3 (valor más bajo) a 7.8 (valor más alto) (6).

Al igual que otros fluidos corporales, como las lágrimas, el sudor y el líquido cefalorraquídeo, la saliva tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del medio interno. En particular, la saliva también juega un rol importante en el mantenimiento de la homeostasis del medio bucal y es un fluido útil para monitorear la salud en general (34). Se denomina **saliva total** a la sumatoria del exudado proveniente del surco gingival - llamado fluido crevicular- más la secreción de las glándulas salivales, sumado a las bacterias orales y sus productos, células de descamación y restos dietarios (5)

Anatómicamente, en la cavidad bucal se localizan de forma bilateral, tres pares de glándulas salivares mayores: Parótida, Submandibular y Sublingual. Además, numerosas glándulas salivales menores están presentes en toda la cavidad oral, con excepción del paladar duro (5).

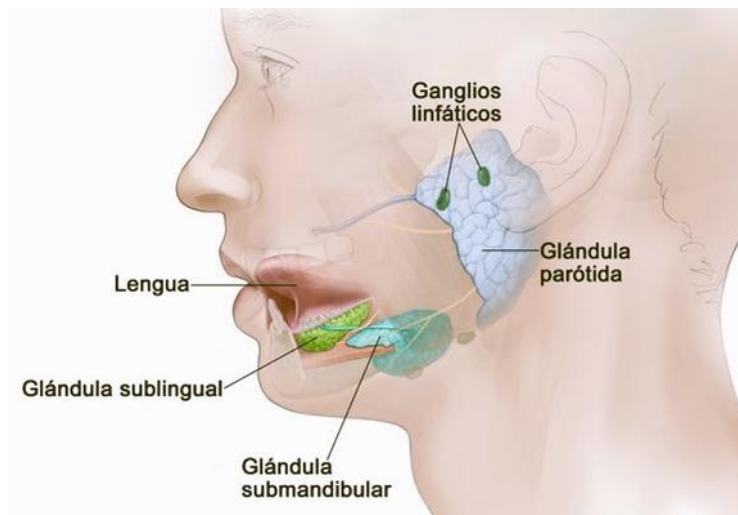


Fig. 7. Localización de las glándulas salivales mayores. Las glándulas salivales menores están distribuidas a lo largo de la submucosa de la cavidad oral. Disponible en <https://visualsonline.cancer.gov> (35).

Las glándulas salivales mayores aportan el mayor volumen de saliva total. La concentración y aporte de cada glándula varía si consideramos saliva estimulada o no estimulada (6,36). En ausencia de estímulos, las glándulas submandibulares aportan el 60% del volumen total de saliva, seguido de la parótida entre un 25% a 30% y la sublingual con un 8% de aporte al volumen total (36). Por el contrario, frente a diversos estímulos, la parótida contribuye al mayor aporte del volumen de saliva total, alrededor del 50%, seguida de la submandibular, 35%, y la sublingual 8%.

Las glándulas salivales menores, secretan el 10% restante de la saliva estimulada (36,37), ver figura 8.

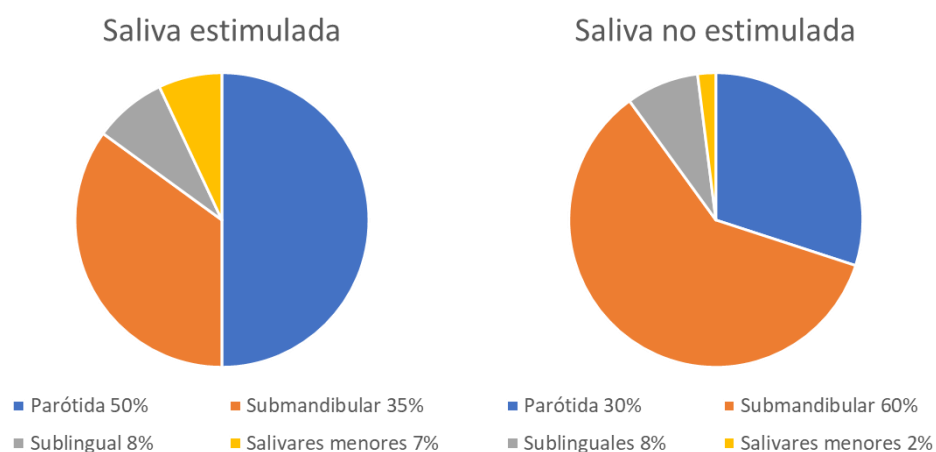


Fig. 8. Aporte de las diferentes glándulas salivales a la saliva total, en condiciones de estimulación y no estimulación (31,36).

Las glándulas salivales están formadas por células acinares y ductales. De acuerdo a las características histológicas pueden ser clasificadas en glándulas serosas, mucosas o mixtas. Cada tipo glandular produce una variedad de saliva, con características físico-químicas específicas. Por ejemplo, en la parótida, las células acinares producen una secreción que es esencialmente serosa, rica en electrolitos y enzimas. Una de las principales enzimas secretadas por esta glándula es la alfa amilasa, importante en la metabolización de carbohidratos. También contiene proteínas ricas en prolina (PRPs) y proteínas ricas en histidinas (Histatinas). Las glándulas submandibulares y sublinguales producen una saliva mixta (serosa y mucosa). Una secreción mucosa es producida por algunas glándulas salivales menores y se caracteriza por una mayor concentración de glucoproteínas de alto peso molecular (9).

El proceso de secreción salival ocurre en dos fases: la primera, donde se genera un fluido acuoso (producto de los acinos) y una segunda fase, en la que el fluido atraviesa los diferentes sistemas de conductos glandulares y se modifica su composición inicial hasta desembocar en la cavidad bucal (38). La regulación de la secreción salival está mediada por el sistema nervioso autónomo. El sistema parasimpático estimula la secreción acuosa y electrolítica, mientras que el sistema simpático participa de la exocitosis de proteínas por las células acinares (7).

Hasta aquí hemos considerado el aporte cuantitativo de las diferentes glándulas salivales al fluido oral. No obstante, hay que considerar que el fluido crevicular desempeña un papel cualitativamente importante en la saliva total. Este fluido es el exudado proveniente del tejido gingival, localizado en el surco gingival. En condiciones de salud periodontal, la concentración de microorganismos y proteínas es baja; sin embargo, en procesos inflamatorios de los tejidos periodontales, dicha concentración aumenta de manera significativa (39).

Se ha demostrado que alteraciones en la microflora gingival influyen en la composición salival. En estudios microscópicos de lesiones subclínicas, se observó luego de cuatro días de acumulación de placa bacteriana, variación en los componentes del surco gingival (40). Si la placa bacteriana no es removida de la superficie dentaria, las toxinas de los microorganismos presentes (anaerobios Gram negativos) comienzan a actuar localmente como un factor de estrés, desencadenando la inflamación gingival (28). Al inicio del proceso inflamatorio se observa la formación de edema, incremento en los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y pérdida de tejido conectivo. También, aumenta el infiltrado inflamatorio, rico en proteínas séricas y componentes necesarios para la activación del complemento inmune. A medida que avanza el cuadro de gingivitis, aparecen

macrófagos y linfocitos. Una vez establecida la enfermedad, se observa mayor proporción de linfocitos B y plasmocitos. A nivel clínico, la encía se separa de la superficie dentaria formándose una bolsa periodontal (28). La lesión de gingivitis establecida se diferencia de lesiones mayores como la periodontitis. El avance de la enfermedad periodontal trae como resultado compromiso a nivel del tejido óseo, como consecuencia final la caída de la pieza dental o su extracción (28,40).

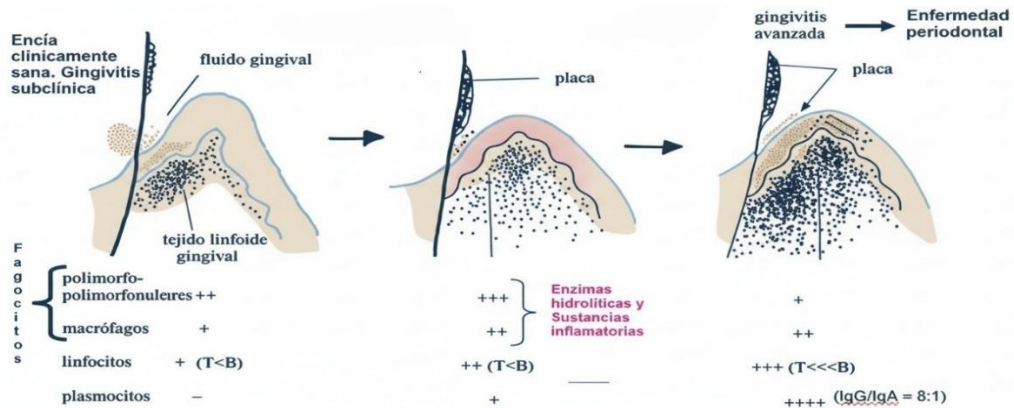


Fig. 9. Estado inflamatorio del surco gingival. Evolución de un estado de salud a un cuadro de gingivitis avanzada, modificado de Czerkinsky et al (41).

Aproximadamente el 99% de la composición salival corresponde a agua, mientras que el 1% lo constituyen componentes inorgánicos y orgánicos. El componente inorgánico-orgánico puede variar entre 0,25% y 0,75% del porcentaje total no acuoso (5). Esta variación puede modificarse dependiendo de múltiples factores, entre los que se incluyen el estado de hidratación del individuo, el momento del día, el tipo y la duración de estímulos endógenos y exógenos recibidos, del tamaño de la glándula salival, como también la presencia de enfermedades sistémicas, entre otros (9,19,42).

Algunos de los electrolitos que se encuentran en la saliva son calcio, fosfato, sodio y cloro. Cada uno de ellos aporta funciones diversas al producto final. Por ejemplo, algunos componentes inorgánicos y proteicos de la saliva actúan modulando el pH de la cavidad oral. Se encuentran sistemas amortiguadores o buffer, estos son principalmente el sistema bicarbonato, el sistema fosfato y el de las Histatinas. Cada sistema tiene diferentes características y actúa a diferentes valores de pH (7). Se considera que el sistema de ácido carbónico-bicarbonato es el principal amortiguador de la saliva, se activa principalmente, con el estímulo masticatorio y se estima que su máxima capacidad amortiguadora en el medio bucal está en un rango de pH entre 6.1 y 6.3. El sistema de fosfatos posee su máxima capacidad amortiguadora en el medio bucal en un rango de pH entre 6.8 y 7.0. Su contribución no varía con el estímulo masticatorio, está significativamente menos concentrado

que el sistema del bicarbonato. El sistema buffer de las proteínas, ha sido poco estudiado, se piensa que para que sea efectivo, depende de las modificaciones que tengan los aminoácidos o sus cadenas laterales. (7).

Algunos electrolitos y proteínas también participan en la desmineralización y en la remineralización del esmalte dental (iones de Calcio, Fosfato y Flúor). A su vez, los electrolitos facilitan el gusto y forman parte de la integridad mineral de los dientes, manteniendo relación con los componentes orgánicos de la saliva (zinc y gustatinas) (36). La concentración de electrolitos salivales varía dependiendo si la saliva es estimulada o no y dependiendo del tipo de estímulo.

Componentes inorgánicos en saliva no estimulada y estimulada

Componentes inorgánicos	Concentración en saliva no estimulada	Concentración en saliva estimulada
Sodio (mMol/L)	5.76 ± 3.43	20.67 ± 11.74
Potasio (mMol/L)	19.47 ± 2.18	13.62 ± 2.70
Calcio (mMol/L)	1.32 ± 0.24	1.47 ± 0.35
Magnesio (mMol/L)	0.20 ± 0.08	0.15 ± 0.05
Cloro (mMol/L)	16.40 ± 2.08	18.09 ± 7.38
Bicarbonato (mMol/L)	5.47 ± 2.46	16.03 ± 5.06
Fosfato (mMol/L)	5.69 ± 1.91	2.70 ± 0.55
Tiocianato (mMol/L)	0.70 ± 0.42	0.34 ± 0.20
Yoduro (μMol/L)	NR	13.8 ± 8.5
Fluoruro (μMol/L)	1.37 ± 0.76	1.16 ± 0.64

Tabla 2. Tomado de Uchida et al. (36).

Dentro de los componentes orgánicos de la saliva, las proteínas conforman un grupo diverso en cuanto a su ubicación, estructura y función. Algunas de ellas son exclusivas de la secreción salival, como ser las proteínas ricas en prolina (PRPs), histatinas (ricas en histidina), estaterinas (rica en tirosina) y cistatinas (ricas en cisteína) entre otras (36,38). Otras, sin embargo, son comunes a otros productos de secreción, a modo de ejemplo podríamos nombrar a la amilasa, presente en la secreción pancreática, la lactoferrina se encuentra en las lágrimas y en la leche materna, así como la lisozima está presente en el mucus bronquial, sudor y lágrimas (36).

Componentes orgánicos en saliva no estimulada y estimulada

Componentes orgánicos	Concentración en saliva no estimulada	Concentración en saliva estimulada
Proteínas totales (mg/L)	1630 ± 720	1350 ±290
IgA secretoria (mg/L)	76.1 ±40.2	37.8 ±22.5
MUC5B (mg/L)	830 ±480	460 ±200
MUC7 (mg/L)	440 ±520	320 ±330
Amilasa (U=mg maltosa/mL/min)	317 ±290	453 ±390
Lisozima (mg/L)	28.9 ±12.6	23.2 ±10.7
Lactoferrina (mg/L)	8.4 ± 10.3	5.5 ±4.7
Estaterina (μmol/L)	4.93 ±0.61	ND
Albúmina (mg/L)	51.2 ±49.0	60.9 ±53.0
Glucosa (μmol/L)	79.4 ±33.3	32.4 ±27.1
Lactato (mmol/L)	0.20 ±0.24	0.22 ±0.17
Lípidos totales (mg/L)	12.1 ±6.3	13.6
Aminoácidos (μmol/L)	780	567
Urea (mmol/L)	3.57 ±1.26	2.65 ±0.92
Amonia (mmol/L)	6.86	2.57 ±1.64

Tabla 3. ND: no disponible. Tomado de Uchida et al (36).

Con respecto a las funciones que desempeña cada proteína, cada una de ellas tiene un rol propio fundamental. Sin embargo comparten las siguientes características tales como, 1) **multifuncionalidad**, un grupo de proteínas puede cumplir varias funciones, 2) **sinergismo**, dos o más proteínas combinan sus funciones para potenciar su acción individual, 3) **antagonismo**, dos o más proteínas tienen efectos opuestos respecto a una misma función, 4) **redundancia**, diferentes proteínas pueden cumplir funciones similares, 5) **anfifuncionalidad**, una misma función desempeñada por una proteína puede tener efectos favorables y desfavorables para la salud oral (31,43). Como ejemplo, algunos patógenos como *Neisseria spp.*, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* pueden utilizar a la lactoferrina como su única fuente de hierro (43).

Las proteínas ricas en prolina (PRPs) constituyen entre 20 a 30% del total proteico. Se considera que este grupo tiene un papel importante en la colonización microbiana inicial de las superficies dentales e influencia en la formación de la

película adquirida del esmalte dental. Además, han sido asociadas con funciones de lubricación, viscoelasticidad y remineralización (7).

Segundos después de la erupción dentaria o de una limpieza profesional, las superficies dentarias se cubren con una película que condiciona la superficie del esmalte para la adhesión o repulsión de microorganismos. Esta película, conocida como película adquirida del esmalte, es acelular y se compone de proteínas (fosfoproteínas y glucoproteínas) que derivan principalmente de la saliva y del líquido gingival. La interacción de estas proteínas con la pieza dental genera sitios de adhesión para los microorganismos en la superficie del esmalte (40). La película adquirida constituye la base para la colonización inicial de microorganismos, así como también, una protección frente a la atrición y abrasión dental (9). Las proteínas que se adhieren a la superficie del esmalte, tienen en su estructura afinidad por la hidroxiapatita en su porción N-terminal, mientras que su extremo opuesto, el grupo carboxilo terminal, expone un sitio para la unión bacteriana. De esta manera, la película influye directamente en el inicio de la colonización (7,40). Además, la película adquirida facilita la remineralización del esmalte, al mantener sobre la superficie dentaria iones de calcio y fosfato durante el ataque ácido (31).

A lo largo de los años las bacterias han desarrollado diferentes mecanismos de adaptación y colonización. Algunas de ellas, son capaces de evadir la capacidad protectora de la película adquirida y lograr colonizar la superficie del esmalte. En un estadio temprano en la formación de biofilm, éste permite el pasaje de moléculas y proteínas provenientes de la saliva, como agentes antimicrobianos (31).

La mayoría de las proteínas con características antimicrobianas pueden inhibir la adherencia, el metabolismo e incluso la cariogenicidad de algunos microorganismos (31). Dentro de este grupo de proteínas se encuentra la lactoferrina, conocida por su actividad bacteriostática, bactericida, fungicida, antiviral y antiinflamatoria. Su función se atribuye a la capacidad que tiene para apropiarse del hierro que poseen los microorganismos (31,43). La lisozima, es otra de las proteínas con actividad antimicrobiana. Ella se caracteriza por tener actividad muramidasa, que permite destruir el peptidoglicano que conforma la pared de las bacterias Gram-positivas. A su vez, puede activar la autólisis en la pared celular de algunas bacterias, destruyéndola (31).

El sistema de las peroxidasas también cumple un rol importante en la actividad antimicrobiana de la saliva. Este sistema es efectivo contra una variedad de microorganismos anaerobios, (patógenos periodontales), y sobre algunos virus. Por su parte, las cistatinas, inhiben las proteasas bacterianas específicas y proteasas derivadas de leucocitos. Se ha visto que pueden estar involucradas en la

precipitación de fosfato de calcio y tener cierta actividad antiviral, confirmándose la multifuncionalidad de estas proteínas. Otro ejemplo de actividad antimicrobiana en la saliva, lo constituyen las histatinas. Éstas tienen un amplio espectro contra bacterias y levaduras orales (31).

Además de la inmunidad inespecífica, mencionada en párrafos anteriores, la saliva tiene una función importante de eliminar microorganismos patógenos y sus sustratos, por medio de un proceso fisiológico llamado despeje salival. Mediante aglutininas y mucinas, las bacterias tienden a agregarse de forma más rápida, acelerando el despeje de bacterias de la cavidad bucal. Las mucinas también cumplen un rol fundamental en la lubricación y mantenimiento de las mucosas orales, debido a su capacidad de concentrar mucha agua (31).

La saliva humana también contiene inmunoglobulinas, responsables de la inmunidad específica. Es de especial relevancia la presencia de IgG (inmunoglobulina G), en el fluido total (también presente en suero) y la sIgA (componente de secreción del sistema inmune común de las mucosas, SICM) (43). Este complejo sistema inmunitario, formado por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, pertenece al grupo de glucoproteínas capaces de reconocer un antígeno y realizar diferentes funciones. Entre ellas, pueden neutralizar virus, toxinas y enzimas, además de inhibir la adherencia microbiana a las superficies dentarias y mucosas, favorecer la fagocitosis del antígeno e incrementar la actividad de algunas sustancias antibacterianas no específicas de las secreciones externas (41). Un ejemplo de la variedad en las funciones inmunitarias, es el complejo que forma la Inmunoglobulina A (s-IgA) que interactúa a favor del huésped, creando inmunidad frente a ciertos microorganismos, aglutinando bacterias y hongos que son eliminados al deglutir (39).

Además de las propiedades mencionadas, la saliva participa de los procesos fisiológicos de fonación, gusto, deglución y digestión. La función pre-digestiva, tiene un rol importante en la cavidad bucal. En esta etapa, la saliva permite la formación del bolo alimenticio y posteriormente la descomposición de macromoléculas a moléculas más pequeñas. La presencia de un número de enzimas como la amilasa, la lipasa y una gama de proteasas y nucleasas, permite comenzar con el proceso digestivo. Dentro de este grupo de enzimas, la amilasa salival ocupa un lugar importante en la digestión de carbohidratos (9).

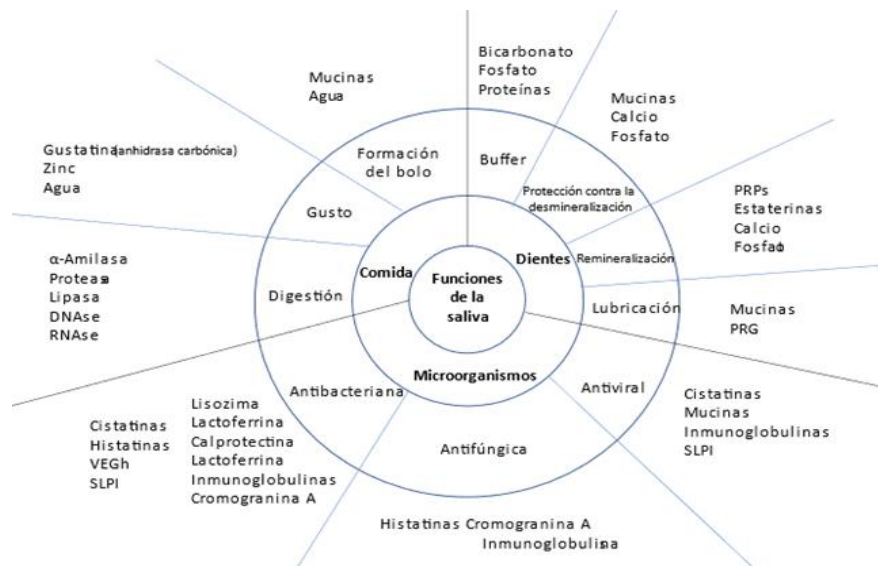


Fig. 10. Modificado de su idioma original en inglés. Síntesis de las diferentes funciones salivales Modificado de su original en inglés (43).

4.2.1 ALFA AMILASA SALIVAL: CARACTERÍSTICAS. FUNCIÓN. RELACIÓN CON EL MEDIO

Aunque existen diversos componentes macromoleculares que se secretan en las glándulas salivales, la α -amilasa salival (AASH) es la macromolécula de mayor concentración en la saliva, por el rol que tiene en la digestión en su función enzimática, es la más importante. En los humanos, la α -amilasa está presente en secreciones pancreáticas y salivales. Si bien ambas enzimas tienen similitudes en sus estructuras y función, las condiciones de pH y temperatura óptimos son diferentes para cada una (34). El campo de acción de la amilasa salival se limita a la cavidad bucal, a nivel del tracto gastrointestinal el pH es más ácido, lo que impide su funcionamiento (9). La AASH representa alrededor del 40 al 60% del contenido proteico total de la saliva y es secretada en mayor proporción por la glándula parótida, se la ha encontrado también en menor concentración en la glándula submandibular (7,38). Se considera a esta enzima como indicadora del correcto funcionamiento de las glándulas (16).

A diferencia de la AASH, la α -amilasa pancreática tiene una función varias veces más potente. Es secretada por el páncreas, por los acinos pancreáticos encargados de la secreción de enzimas digestivas. La hidrólisis del almidón e hidratos de carbono, a nivel del estómago es un proceso similar al que ocurre en la boca. Luego de 15-30 minutos el almidón procesado es volcado hacia el duodeno. Como sucede con la amilasa salival, la α -amilasa pancreática sirve como indicadora del

correcto funcionamiento del páncreas, un aumento en su concentración indica un cuadro de pancreatitis aguda (16).

Sin considerar el origen de la alfa amilasa (salival o pancreática), ambas proteínas coinciden en presentar función catalítica, son enzimas. Con excepción de un pequeño grupo de ARN catalítico, todas las enzimas son proteínas. Éstas, son las responsables de catalizar las reacciones en los sistemas biológicos y acelerar reacciones químicas. Además, poseen un elevado grado de especificidad respecto a sus sustratos. Las enzimas funcionan en soluciones acuosas y en condiciones suaves de temperatura y pH (44). La catálisis enzimática en los sistemas vivos resulta esencial, en condiciones biológicas, las reacciones no catalizadas tienden a ser lentas. En el medio bucal, una de las funciones más importantes al ingerir un alimento es la capacidad de las enzimas para romper los enlaces que componen sus moléculas, permitiendo que el organismo pueda incorporarlo y dando inicio al proceso digestivo (44).

Las enzimas se clasifican de acuerdo al tipo de reacción que catalizan, asignándoles números y nombres de acuerdo al sistema E.C (del inglés *Enzyme Commission*). Además, la mayoría de las enzimas tienen nombres comunes. El sistema E.C las distribuye en seis clases, a su vez cada una de ellas tienen subclases, según el tipo de reacción que catalizan. En total cada enzima tiene asignado un número clasificatorio que consta de cuatro partes y un nombre sistemático que identifica la reacción catalizada, ver tabla 4 (44).

Clasificación internacional de enzimas

Número de clase	Nombre de la clase	Tipo de reacción catalizada
1	Óxidorreductasas	Transferencia de electrones (iones hidruro o átomos de H)
2	Transferasas	Reacciones de transferencia de grupos
3	Hidrolasas	Reacciones de hidrólisis (transferencia de grupos funcionales al agua)
4	Liasas	Rotura de C-C, C-O, C-N u otros enlaces por eliminación, dejando dobles enlaces o anillos o Adición de grupos a dobles enlaces
5	Isomerasas	Transferencia de grupos dentro de moléculas dando formas isoméricas
6	Ligasas	Formación de enlaces C-C, C-S, C-O Y C-N mediante reacciones de condensación acopladas a la rotura de ATP o un cofactor similar

Tabla 4. (44).

El nombre químico de la AASH es α -1,4 D-glucano glucanohidrolasa y en su clasificación numérica para las enzimas le corresponde el código E.C **3.2.1.1**. (45).

El primer número (**3**) indica la clase principal de la enzima, una hidrolasa. Se caracterizan por catalizar reacciones de hidrólisis, donde se rompe un enlace químico mediante la adición de agua. El segundo número (**2**), se refiere a la subclase a la que pertenece, en este caso es una glicosilasa, actúa rompiendo uniones entre azúcares o entre un azúcar y una molécula. El tercer número (**1**) hace referencia a la subdivisión dentro del grupo de las glicosilasas, siendo la α -amilasa una glicosidasa. Son enzimas que hidrolizan compuestos O- glicosílicos en carbohidratos. El último número (**1**) es de orden secuencial, indica que fue la primera enzima descrita dentro de este grupo, identifica a la enzima de forma concreta (45).

La α -amilasa es una metaloenzima, una enzima que posee uno o más iones metálicos unidos a su estructura, los que resultan esenciales para su función catalítica (44). En esta enzima es el ion calcio, utilizado como cofactor, fundamental para el correcto funcionamiento de la enzima. En su estructura también se observa un ion cloro, la unión a la molécula favorece el incremento de su actividad catalítica y la estabiliza estructuralmente. Además, se ha visto que el ion cloro se encuentra en las amilasas de todos los animales, sean vertebrados e invertebrados (46). Con respecto a su estructura química la AASH, es una proteína monomérica con una cadena polipeptídica de 496 aminoácidos solvatada con 170 moléculas de agua. A pH muy bajo se inactiva, debido a que su pH óptimo es 6.9, pudiendo desarrollar su actividad enzimática entre 5.5 y 8.0 (7,9,16). Recordemos que el pH salival se encuentra en el entorno de 7.

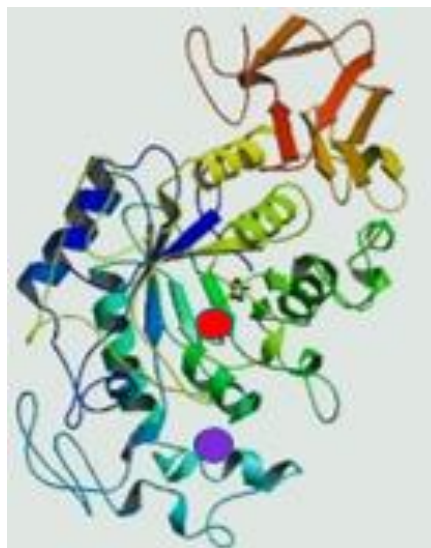


Fig. 11. Estructura de la alfa amilasa salival humana. Se observa un ion de Calcio (en violeta), un ion de Cloro (en rojo) y la cadena de aminoácidos. Se observan tres dominios: A, B y C. Modificado de www.sabermas.umich.mx (47).

Su función principal en la digestión consiste en romper los enlaces de los carbohidratos complejos, como el almidón. La AASH, hidroliza las uniones glucosídicas internas ($\alpha 1 \rightarrow 4$) del almidón, por este motivo es una endoglucosidasa. Al hidrolizar dichos enlaces se generan glúcidos más simples (glucosa, maltosa y dextrinas), permitiendo que tanto el huésped como los microorganismos puedan metabolizarlos y utilizarlos como fuente de energía (7). En este sentido, se destaca su anfi-funcionalidad, debido a que participa en el proceso de digestión primaria de glúcidos y al hidrolizar estos carbohidratos complejos, brinda una fuente de energía para las bacterias (43). Además, tiene la propiedad de multifuncionalidad, se demostró que la AASH es un componente esencial de la película adquirida, distribuyéndose dentro de ésta al azar en los primeros 30-60 minutos del inicio de su formación (9). Diferentes estudios mostraron la afinidad de la enzima para unirse a un grupo de estreptococos orales, los primeros colonizadores de la placa bacteriana, desempeñando así un papel importante en la colonización y metabolismo de bacterias que forman parte de la placa bacteriana (9).

Una tercera función de esta proteína, es la de aglutinina. Esta característica permite la eliminación de ciertas bacterias durante el cepillado o la deglución, resultando beneficioso en la inmunidad de las mucosas orales. Contribuyendo al carácter anfi-funcional de la enzima (34). Al lograr aglutinar microorganismos permite un aclaramiento rápido de la cavidad bucal, evitando así, la acumulación de bacterias cariogénicas (48).

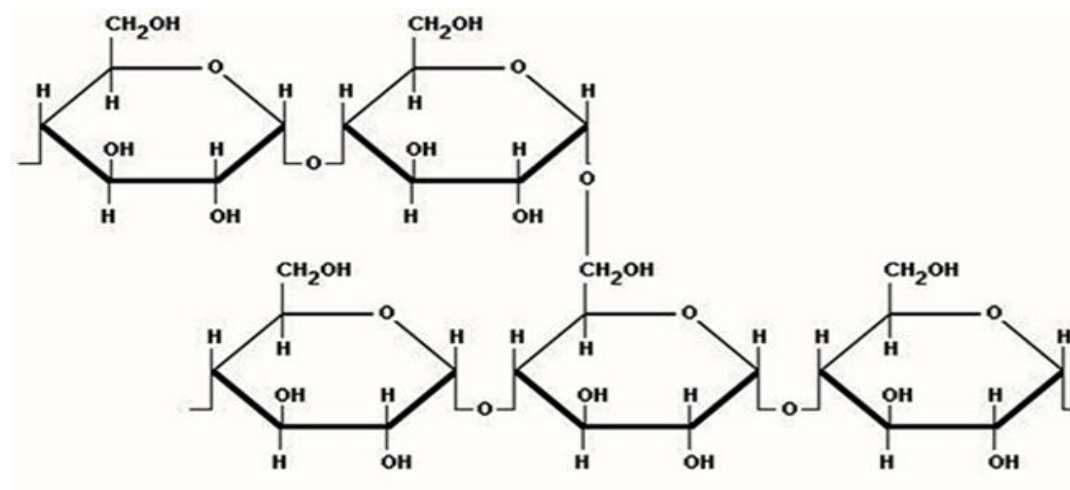


Fig. 12. Parte de la estructura del almidón (49).

La AASH es una de las proteínas salivales que está en mayor concentración en comparación con otras proteínas propias de la saliva. En una persona adulta su concentración es de $1080 \pm 135,6$ UI o de 476 ± 120 $\mu\text{g/ml}$, mientras que otros componentes solo podrían cuantificarse en el orden de los pg/ml . Es por tal motivo

que puede ser usada como biomarcador para identificar estados de salud-enfermedad (34). También se han relacionado variaciones tanto en concentración como en actividad de esta enzima, asociado con cambios en otros componentes salivales, entre estos iones, hormonas y glúcidos (34,42).

Como se mencionó anteriormente, la enzima está presente en alta concentración en la saliva. Por este motivo, la concentración de AASH puede ser utilizada como indicador para monitorear el avance de caries dental (46). Si bien la AASH podría ser considerada un indicador de caries, su concentración se ve afectada por variables tales como sexo y edad. Además, factores relacionados al tipo de caries (inactiva o activa) también afectan la concentración de la enzima. Si consideramos la población infantil, algunos autores señalan que los niveles de AASH similares a los de un adulto, se observan a los 3 años de vida (34). En contraposición, hay autores que indican que la concentración de AASH aumenta con la edad, reportando valores indetectables de la enzima en recién nacidos y concentraciones similares a los de un adulto en la adolescencia. Dicha observación podría estar asociada al desarrollo fisiológico de las glándulas salivales (50).

Además de los factores mencionados anteriormente, la concentración de AASH aumenta en cuadros de estrés agudo. Esta variación en la concentración, se explica por la regulación del sistema nervioso autónomo, puntualmente por los nervios simpáticos que regulan la concentración proteica en la saliva. Si bien se podría pensar que el aumento en la concentración de la proteína podría vincularse con un aumento del volumen de saliva secretada, algunos estudios mostraron que la enzima aumenta en situaciones de estrés sin que necesariamente aumente el flujo salival (34).

Hasta aquí hemos considerado variaciones en la concentración de la AASH vinculadas a estados fisiológicos y a patología oral. No obstante, diferencias en la composición salival pueden asociarse con enfermedades sistémicas, un ejemplo de esto es la diabetes mellitus. Se ha demostrado que la concentración de la enzima en la saliva no estimulada es más alta que en la saliva estimulada en los pacientes diabéticos (42).

Se ha observado que la concentración de glucosa salival puede verse afectada por la función de la AASH, recordemos que la glucosa es uno de los productos finales de la reacción que cataliza la enzima. Algunos estudios mostraron un descenso en las concentraciones de AASH y glucosa en pacientes diabéticos no controlados. Sin embargo, otros trabajos que comparan glucemia, concentración de glucosa y enzima, mostraron resultados diferentes (42). Estas diferencias en cantidad y calidad de la saliva de pacientes diabéticos serán abordadas más adelante.

4.2.2 FLUJO SALIVAL

Se define flujo salival como el volumen total de saliva secretado en un determinado período de tiempo. Se considera que la secreción diaria de saliva en una persona sana, oscila entre 500 y 700 mL (45). Otros autores estiman que el flujo salival se encuentra entre 500 mL y 1.5 L (32). Si consideramos el flujo salival secretado por minuto, en un adulto sano el promedio de saliva no estimulada por minuto varía entre 0.2-0.5mL/min, un flujo menor a 0.1 mL /min, es considerado hiposalivación. Por otro lado, el flujo de saliva estimulada varía en un rango de 1.0-2.0 mL/min para adultos sanos (31). Con respecto a niños y adolescentes sanos, una revisión sistemática reciente, ha demostrado que con los años la saliva no estimulada disminuye, mientras que la saliva estimulada aumenta en promedio. En este trabajo también se consideraron factores como pH y capacidad buffer. Mientras que cuantitativamente el flujo salival varía en relación a la edad, el pH salival se observó constante en los diferentes grupos etarios (52).

Se ha descrito que el desarrollo morfológico de las glándulas salivales se completa antes del nacimiento, continuando su desarrollo durante la niñez y la adolescencia, alcanzando su madurez durante la adultez (52). Algunos autores consideran que la madurez se alcanza alrededor de los 15 años (53). La cantidad de saliva varía de una persona a otra, incluso en la misma persona durante el día. Además, frente a diferentes estímulos el flujo salival puede llegar hasta 3 mL/ min (51). Los factores que pueden afectar el flujo salival pueden ser físicos, ambientales, fisiológicos (género, edad) y patológicos (presencia de enfermedades crónicas) (11).

Variados son los estudios que han demostrado que a medida que envejecemos, el flujo salival disminuye. La causa de esta disminución ha resultado contradictoria en diferentes estudios. Por ejemplo, en algunos trabajos se observó que el aporte de cada glándula al volumen total de saliva variaba de acuerdo a la edad, mientras que en otros estudios no se vio tal diferencia. Otros trabajos, mostraron un descenso significativo en el aporte salival que hacen las glándulas submandibulares y las sublinguales, en adultos mayores con respecto a adultos jóvenes (6). Otros factores etiológicos podrían afectar en forma significativa la composición final de la saliva, como enfermedades sistémicas, fármacos o enfermedades malignas de cabeza y cuello (54). Incluso se ha observado que, en personas sanas bajo situación de estrés o, en mujeres, durante la etapa de Síndrome premenstrual (PMS) se ven modificaciones en el flujo y composición salival (34,55).

Como se mencionara previamente en la introducción de este trabajo, diferentes patologías pueden modificar el flujo salival; tal es el caso de pacientes con Síndrome de Sjögren o pacientes con Diabetes Mellitus.

5. DISCUSIÓN

Los avances biotecnológicos y aplicaciones en el área de las ciencias de la salud, han permitido un gran desarrollo de las ciencias que estudian la totalidad de las moléculas del organismo, llevando a la introducción del término 'ómicas'. Este término es utilizado en el campo de la genómica, para el estudio de la totalidad de los genes de un organismo. Del mismo modo, es posible conocer la estructura, evolución y transcripción de sus ARNm (transcriptómica), de millones de proteínas (proteómica) y moléculas pequeñas del cuerpo (metabolómica) (36,50). Además, el uso de biofluidos del cuerpo humano, como el plasma, la orina o el líquido cefalorraquídeo para el conocimiento de diversas enfermedades sistémicas es bien reconocido. Precisamente, uno de los fluidos de elección para el diagnóstico y tamizaje es la saliva, debido a que se obtiene mediante un método de recolección sencillo, no invasivo para el paciente, no generando la ansiedad que implica la obtención de otros fluidos corporales (sangre, líquido cefalorraquídeo) (11). Durante años, los estudios clínicos se han enfocado en detectar metabolitos salivales específicos asociados a diferentes enfermedades orales. Sin embargo, el impacto en el diagnóstico de la enfermedad aún no se establece (11).

Como ya se mencionó, varios parámetros salivales varían de acuerdo al estado patológico. En lo que respecta a las personas con diabetes, es de suponer que el metabolismo glucídico tenga alguna afectación sobre la composición salival. De hecho, algunos autores como Dhanarathna et al mencionan a la diabetes como la afección más común con implicancia sobre la saliva (26). Variaciones en la cantidad de flujo salival, mayor prevalencia de caries y problemas periodontales, son características que se repiten constantemente en diversos estudios (2, 4, 20, 24, 25, 26, 54).

Como se ha mencionado anteriormente en este trabajo, la saliva establece la homeostasis de la cavidad bucal con el medio interno (ver página 18). En pacientes con diabetes mellitus (DM) es bien reconocido que el flujo salival disminuye, asociándose en algunos casos con un aumento de caries o mayor prevalencia de enfermedad periodontal. Sería interesante que las investigaciones establecieran las causas que hacen concluir que en pacientes diabéticos se observen cambios salivales. Si es consecuencia directa de la misma enfermedad metabólica o si se debe a una respuesta secundaria a la disminución del flujo salival.

Tal como se expuso previamente, los factores que influyen en el flujo salival total de una persona pueden ser diversos. En lo que respecta a las características salivales

en pacientes diabéticos, se observa una disminución en la cantidad (20). La mayoría de los trabajos científicos, son concluyentes al mencionar una disminución del flujo salival en pacientes diabéticos con respecto a pacientes sanos. Esta disminución se registra en todos los individuos sin discriminar el tipo de DM o la edad, al compararlos con pacientes sanos (4, 20, 24, 25, 27, 54, 56). No obstante, cuando se considera el tipo de saliva (estimulada o no estimulada), los resultados varían. Según trabajos de Siudikiene et al (56) y de Moreira et al (32), en niños y adolescentes con DM tipo 1, tanto el flujo de saliva estimulada como la no estimulada se ven reducidas. Para pacientes sanos, la media de saliva no estimulada es de 0.34 mL/min mientras que para pacientes diabéticos es de 0.26 mL/min. Si se considera la saliva estimulada, la media para pacientes sanos es 1.49 mL/min y en diabéticos es 1.17 mL/min (32,56). En otro estudio con niños y adolescentes con DM tipo 1, el resultado del flujo salival no estimulado también fue menor al compararlo con el grupo de pacientes sin DM, resultando en 0.15 mL/min y 0.25 mL/min respectivamente (25). En otro trabajo donde comparan niños con DM Tipo 1 con diferente dentición (mixta y permanente) respecto al grupo control, el flujo de saliva no estimulada también fue menor (53). Del mismo modo, otros autores como Yang et al y Dhanarathna et al, observaron un descenso de flujo salival en saliva no estimulada para una población adulta con DM tipo 2. Estos estudios no consideraron muestras de saliva estimulada (26,29).

Las diferencias en la población seleccionada para cada estudio, el tipo de saliva considerada en la obtención de la muestra y los valores obtenidos de flujo salival se encuentran resumidos en la tabla 5. Como se observa, algunos autores hacen referencia a variaciones en el flujo salival sin mencionar cifras, mientras que otros comparan la saliva estimulada y la no estimulada entre pacientes diabéticos y no diabéticos.

Comparación de flujo para saliva estimulada y no estimulada en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Estudio	Tipo de DM	Saliva estimulada en pacientes con DM	Saliva estimulada en pacientes sin DM	Saliva no estimulada en pacientes con DM	Saliva no estimulada en pacientes sin DM
López et al (2003)	DM Tipo 1 Niños y adolescentes	–	–	0.15 mL/min	0.25 mL/min
Siudiekienė et al (2006)	DM Tipo 1 Niños y adolescentes	1.17 mL/min	1.49 mL/min	0.26 mL/min	0.34 mL/min
Moreira et al (2009)	DM Tipo 1 Niños y adolescentes	2.32 mL/min	2.5 mL/min	0.15 mL/min	0.36 mL/min
Zalewska et al (2013)	DM Tipo 1 Niños y adolescentes	–	–	0.34 mL/min	0.8 mL/min
Yang et al (2020)	DM Tipo 2 Adultos	Menor flujo que en no diabéticos	–	Menor flujo que en no diabéticos	–
Dhanarathna et al (2021)	DM Tipo 2 Adultos	–	–	0.63 mL/min	1.09 mL/min

Tabla 5.

Como se ha descrito, la composición salival varía en pacientes sanos y en pacientes con patología. Si consideramos la DM, las variables estudiadas para observar sus diferencias cualitativas, son amplias. Algunos estudios comparan la glucemia (ver sección 4.1.1, figura 6) con la concentración de glucosa salival. Otros estudios buscan establecer relación entre componentes salivales en diabéticos, como ser proteínas o iones y compararlos con la saliva de no diabéticos. En algunos trabajos se compara la concentración de microorganismos en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal y pacientes sanos (19, 25, 32, 34, 42).

Como se mencionó en la sección 4.2.1 de este trabajo, el componente en mayor concentración de la saliva es la enzima alfa amilasa, algunos trabajos buscaron establecer relación entre la glucosa salival, la α -amilasa (AASH) y los valores de glucemia (42).

Al considerar el análisis de diferentes trabajos, no todos establecen la misma relación entre glucemia, concentración de glucosa salival y concentración de AASH en sus estudios, aunque si mencionan alguno de estos componentes dentro de su campo de investigación. Un ejemplo de ello es un trabajo que comparó la saliva de pacientes diabéticos (tipo 1 y tipo 2) de entre 18 y 79 años con la saliva de pacientes no diabéticos. En ese trabajo se observó que la concentración de glucosa

salival fue significativamente mayor en las personas con DM respecto a las personas sanas. Al discriminar entre DM tipo 1 y DM tipo 2, los del último grupo tuvieron un aumento mayor de glucosa, sin llegar a ser una diferencia estadísticamente significativa ($t=0.849$, $p=0.05$) (19). El trabajo no compara la concentración de glucosa salival con los valores de glucemia, ni menciona alguna posible relación con la AASH.

Por el contrario, en un trabajo de revisión sistemática, se establecieron como parámetros para la investigación la concentración de glucosa salival en relación con los niveles de Hb1Ac (ver sección 4.1.1 figura 6), mostrando como resultado que en pacientes diabéticos la concentración de glucosa en saliva era significativamente más alta que en el grupo control cuando los niveles de glucemia aumentaban (42).

En un estudio de la India, se consideró una población entre 4 y 14 años de edad, con DM tipo 1 y sin diabetes. En el trabajo se tomaron muestras de sangre (glucosa plasmática en ayunas) y muestras de saliva no estimulada. Como resultado se observó que, la glucosa salival estaba en mayor concentración en los diabéticos que en el grupo control. Al comparar entre la glucemia y la concentración salival de glucosa, se vio que la relación no era tan marcada (57).

Resultados diferentes se encontraron al comparar la concentración de la AASH con valores de glucemia. En un trabajo de revisión, se encontró que, de 25 estudios analizados, solo 5 establecieron comparaciones entre la AASH y la glucemia. En la mayoría de los casos, el incremento en la concentración enzimática se asociaba con valores elevados de glucemia. Sin embargo, uno de los artículos revisados describió una disminución en la concentración de la enzima evaluada (42).

Otras investigaciones sugirieron que variaciones en la concentración de glucosa salival y alfa amilasa podrían ser indicadores para el diagnóstico de DM. Como se menciona en un trabajo publicado en 2013, la concentración de AASH es más elevada en pacientes diabéticos, sean niños o adultos y sin diferenciar el cuadro de DM, en este trabajo solo se analizó las concentraciones de la enzima (34). Lo mismo se concluyó en otro estudio, donde además de observar un aumento en la concentración de AASH en diabéticos respecto a pacientes sanos, se evidenció un incremento en la glucosa salival (42). En otro estudio se observó la misma relación entre AASH y glucosa salival al estudiarse una muestra de saliva de niños con DM tipo 1 y compararla con la saliva de niños sanos. A diferencia de otros trabajos, en este estudio se consideró saliva estimulada y no estimulada (32). Otros autores obtuvieron resultados similares en muestras de saliva no estimulada, mayor aumento de AASH en pacientes diabéticos tipo 1 y mayor concentración de glucosa salival con respecto a no diabéticos (57).

En relación a la saliva estimulada, solo un trabajo de ocho seleccionados evidenció una relación de proporcionalidad entre la AASH y la glucosa salival. Se observó un aumento significativo en la concentración de la enzima en el grupo de pacientes diabéticos en comparación con el grupo control (42). Esta característica en la concentración de la AASH, podría marcar la diferencia entre pacientes sanos y pacientes con DM. Si bien este hallazgo es prometedor para el uso de la saliva como medio diagnóstico, resulta insuficiente y poco confiable para utilizarla como biomarcador, debido a que, frente a otras variables como edad, sexo, presencia de patologías y hábitos, la concentración de la enzima también varía (31,42). Un factor que podría variar las concentraciones de la AASH, sería la presencia de candidiasis y candidiasis eritematosa. En pacientes con alguna de las complicaciones mencionadas, se vio que los niveles de AASH fueron mayores (42). A diferencia de los estudios mencionados previamente, otros trabajos compararon la actividad de la AASH entre diabéticos y en personas sanas, concluyendo que no había diferencias significativas entre un grupo y otro. Sin embargo, cuando se comparó la actividad enzimática en pacientes diabéticos con diferente control de la enfermedad, se encontró que en pacientes que mantenían valores de glucemia de al menos 150 mg/dL había una disminución significativa en la actividad de la enzima. No se observó lo mismo en pacientes con valores de glucemia en un rango mayor/igual a 135 mg/dL y menor/igual a 170 mg/dL, donde no hubo un aumento significativo en la actividad de la amilasa (42). Se podría inferir que la actividad enzimática estaría asociada al grado de control metabólico del paciente con diabetes, a menor control de la enfermedad, mayor sería el incremento en la actividad de la AASH.

Un solo autor relaciona la actividad de la enzima al compararla con alguna patología oral en pacientes con DM. En éste se vio que la concentración de AASH fue mayor en presencia de candidiasis y en candidiasis eritematosa. Ningún estudio comparó la concentración o actividad enzimática en pacientes diabéticos con enfermedad periodontal (38). Considerando los trabajos mencionados, en la tabla 6 se resumen las diferencias entre un trabajo y otro. Se observan variaciones en el tipo de saliva utilizada y en los parámetros salivales analizados por cada autor, tomando una población de pacientes diabéticos y comparándola con no diabéticos. La concentración de alfa amilasa salival varía entre un grupo y otro, siendo en general, mayor la concentración de enzima en los pacientes diabéticos. Si bien esta característica se ve en los diferentes tipos de diabetes, los estudios en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 son menos que los estudios que hacen referencia a la diabetes tipo 2 en población adulta. los valores enzimáticos difieren entre la población pediátrica y la adulta. No se constata en la literatura consenso respecto al

momento en que se alcanza la maduración funcional de las glándulas salivales. Algunos autores sitúan la maduración glandular alrededor de los 15 años, mientras que otros la asocian con la edad adulta (48).

Variaciones en parámetros salivales de pacientes diabéticos

Estudio	Tipo de diabetes	Tipo de muestra salival	Relación de glucemia con glucosa salival	Concentración de AASH	Relación de concentración de AASH con glucosa salival	Actividad de AASH
López et al (2003)	Tipo 1 Niños	Saliva no estimulada	No analiza	Mayor en diabéticos	No analiza	No analiza
Andelski et al (2006)	Tipo 1 y tipo 2	Saliva estimulada y no estimulada	Mayor concentración de glucosa salival	No analiza	No analiza	No analiza
Moreira et al (2009)	Tipo 1	Saliva estimulada y no estimulada	Mayor concentración de glucosa salival	No analiza	No analiza	No analiza
Lamby et al (2013)	Tipo 1 y tipo 2	No analiza	No analiza	Mayor en diabéticos	No analiza	No analiza
Lakshmi et al (2015)	Tipo 1	Saliva no estimulada	Relación entre glucemia y glucosa salival: no significativa	Mayor en diabéticos	No analiza Menciona valores aumentados.	No analiza
Pérez-Ros et al (2021)	Tipo 1 y tipo 2	Saliva no estimulada	Mayor concentración de glucosa salival	Mayor en diabéticos	Aumento de AASH al aumentar glucosa	Mayor en diabéticos no controlados

Tabla 6.

Además, varios estudios han comparado las diferencias que hay en la saliva de diabéticos y los no diabéticos, en relación a diferentes iones y otras proteínas. En uno de los trabajos, se tomaron muestras de saliva estimulada y no estimulada de pacientes diabéticos (tipo 1 y tipo 2) y no diabéticos de entre 18 y 79 años. Se analizó la concentración de sodio y potasio y se observó que el sodio se encontró en menor concentración en los diabéticos que en los no diabéticos. A diferencia del sodio, se observó un aumento de potasio en la saliva de pacientes diabéticos, en el estudio no especifican a qué tipo de saliva correspondía. Al discriminar entre pacientes con DM tipo 1 y pacientes con DM tipo 2, concluyeron que los que tienen DM 1 tuvieron elevada la concentración de sodio, mientras que los que tienen DM tipo 2, tuvieron un aumento en la concentración de potasio (19). En un estudio de la

India donde se obtuvo una muestra de saliva no estimulada en pacientes con DM tipo 2 (controlados, no controlados) y un grupo control, se observaron resultados diferentes a los mencionados anteriormente. En pacientes con DM tipo 2, tanto la concentración de sodio como de potasio se vio aumentada en comparación al grupo control. Entre las personas con DM, el grupo controlado tuvo concentraciones mayores de ambos iones que el grupo con pobre control de la glucemia (26).

Al hacer referencia a la concentración de diferentes proteínas salivales y las diferencias entre diabéticos y no diabéticos, se observan variaciones. Un trabajo menciona de forma general que la concentración proteica fue menor en pacientes diabéticos (mayores de 18 años) respecto a los sanos. Al diferenciar entre DM tipo 1 y tipo 2, los que tienen DM tipo 1 tienen concentraciones proteicas más bajas, el estudio hace alusión a proteínas en general, pero analiza la concentración de albúmina, demostrando que su valor no difiere significativamente entre diabéticos y personas sanas (19). Si bien las autoras no justifican la elección de esta proteína, es apropiado recordar que la albúmina es la proteína más abundante y pequeña del plasma sanguíneo y suele aumentar en estados inflamatorios gingivales (41). Este dato, junto con el hecho de que la enfermedad periodontal está asociada con pacientes diabéticos (2,13,28,31) permite suponer que la elección de esta proteína tiene relación con estos hechos. A diferencia de este último estudio, los autores de otro trabajo mencionan mayor viscosidad y presencia de espuma en la saliva de niños entre 5 y 12 años con DM tipo 1 en relación con el grupo control. Los autores asocian el incremento de proteínas, mayor viscosidad y turbiedad salival como consecuencia de mayor presencia de células epiteliales, mucus y bacterias (25). No obstante, el estudio no especifica a qué grupo de proteínas se atribuyen dichas características. En contraste con los estudios que mencionaban al sodio y al potasio, este evalúa la concentración del ion calcio. Se observa que es menor en los pacientes diabéticos que en los sanos, los autores no establecen conclusiones al respecto (25). Por el contrario, en otro trabajo se observó que, la concentración de calcio en una muestra de saliva estimulada de pacientes con DM tipo 1 estaba aumentada en comparación al grupo control (32). Estas diferencias pueden deberse a las variaciones en el tipo de muestra salival utilizadas o en el tamaño de la misma.

En un estudio comparativo en niños y adolescentes con DM tipo 1 y niños sanos entre 7 y 17 años, se registraron las concentraciones de lisozima, peroxidasa y lactoferrina en poblaciones con denticiones mixtas y permanentes. El trabajo se centró en la inmunidad inespecífica de los componentes salivales, como resultado se observó que las concentraciones de las diferentes proteínas disminuyeron en los

diabéticos en relación a los sanos (53). Al comparar entre diabéticos con dentición mixta y diabéticos con dentición permanente, los valores de las proteínas fueron mayores en los pacientes con dentición permanente. Si se compara con el último trabajo mencionado, hay una disminución proteica establecida por el descenso de la lactoferrina, lisozima y peroxidasa. Los autores justifican la diferencia en las concentraciones en una posible afectación de las glándulas salivales como consecuencia de la DM, teniendo como resultado, menor flujo salival y debilitamiento del sistema inmune. A su vez, mencionan que, al tener concentraciones menores, los niños son más susceptibles a enfermedades que los adolescentes, justificando que la maduración de las glándulas salivales ocurre alrededor de los 15 años de edad (53). Ver tabla 7

Comparación de iones y proteínas en pacientes con diabetes mellitus

Estudio	Tipo de diabetes	Tipo de muestra salival	Concentración de ion sodio	Concentración de ion potasio	Concentración de ion calcio	Proteína considerada en el estudio
López et al (2003)	Tipo 1, en niños	No estimulada	Menor concentración en diabéticos	No menciona	No menciona	Mayor concentración en diabéticos. No especifica proteína
Andelski et al (2006)	Tipo 1 y tipo 2	Estimulada y no estimulada	Menor concentración en diabéticos	Mayor concentración en diabéticos	No menciona	Menor concentración en diabéticos. Analiza albúmina
Moreira et al (2009)	Tipo 1, en niños	Estimulada y no estimulada	No menciona	No menciona	Mayor concentración en saliva estimulada de diabéticos	No menciona
Zalewska et al (2013)	Tipo 1, en niños	No estimulada	No menciona	No menciona	No menciona	Menor concentración en diabéticos. Analiza: lisozima, lactoferrina y peroxidasa
Lakshmi et al (2015)	Tipo 1, en niños y adolescentes	No estimulada	No menciona	No menciona	No menciona	Mayor concentración de proteínas en general. Analiza aparte α -amilasa
Dhanarathna et al (2021)	Tipo 2, adultos	No estimulada	Mayor concentración en diabéticos	Mayor concentración en diabéticos	No menciona	Mayor concentración en diabéticos. No especifica proteína.

Tabla 7.

Varios estudios han vinculado a la DM con el aumento de caries y presencia de enfermedad periodontal (4, 20), sin llegar a un consenso de cuáles son los factores que determinan la mayor prevalencia en diabéticos.

En relación a la caries dental, se ha mencionado una asociación entre el descenso de flujo salival y un aumento de caries en personas diabéticas, aunque no hay consenso respecto a los resultados. Mientras que algunos autores afirman que las personas con DM tienen mayor prevalencia de caries, otros indican lo contrario. En un estudio realizado en una población de niños entre 10 y 15 años con DM tipo 1 se comparó la saliva estimulada y la no estimulada de niños diabéticos con niños sanos de similares condiciones socio-económicas. Los resultados mostraron diferencias significativas entre un grupo y otro, constatando en los diabéticos disminución en el flujo salival y menor capacidad buffer que el grupo control. A pesar del descenso en los valores mencionados, los pacientes con DM controlados, tenían menos lesiones cavitadas que el grupo control. Las autoras del trabajo, justifican este resultado como consecuencia de la menor ingesta de hidratos de carbono en su dieta, no establecieron relación con la enzima alfa amilasa. Una de las observaciones que realizan las autoras de la investigación es que la muestra obtenida fue pequeña (56).

Al comparar la caries dental con la enfermedad periodontal, esta última se reconoce como una de las complicaciones de la diabetes mellitus que se encuentra bien establecida, tal como lo demuestran diversos estudios y se mencionaron en los antecedentes (2, 4, 13, 28). La estrecha relación con la enfermedad periodontal y los mediadores de la inflamación podrían otorgar información para el diagnóstico de la DM a partir de una muestra de saliva o una muestra de fluido crevicular. Retomando lo mencionado en la sección de antecedentes, a medida que avanza la enfermedad periodontal, los productos de la inflamación aumentan, varía la concentración de S IgA de la saliva y aumentan los microorganismos.

Si bien es importante considerar la relación que hay entre diabetes y enfermedad periodontal, los indicadores inflamatorios de la patología oral no se detectan en pacientes diabéticos menores de 18 años. En una revisión sistemática con niños y adolescentes con DM tipo 1, se vio que la microbiota oral variaba entre diabéticos y no diabéticos. Observándose que los microorganismos cariogénicos y patógenos periodontales eran más prevalentes en los diabéticos, este aumento podría estar en relación con los valores de glucemia y los hábitos de higiene oral. (58)

Al momento de evaluar los protocolos seguidos por cada grupo de trabajo para la obtención de la muestra salival, se observó que la metodología varía dependiendo del autor. En uno de los trabajos se optó por la recolección de la muestra en la

mañana, considerando ocho horas después de comer, sin ningún tipo de estimulación. La muestra se recogió con una jeringa estéril sin estar en contacto con el epitelio, considerando una población entre 3 y 15 años con DM tipo 1 (25). Por otra parte, en un estudio con una población en promedio mayor al mencionado antes (entre 10-15 años) también con DM tipo 1, la recolección de saliva se realizó una hora después de desayunar. En el trabajo se describe al paciente sentado, cómodo y con la cabeza ligeramente inclinada hacia adelante. A diferencia del primer trabajo mencionado, en éste se obtuvieron muestras de saliva no estimulada y estimulada, luego de 5 minutos. La saliva no estimulada se obtuvo a partir de su acumulación en piso de boca, mientras que la estimulada se recogió en un recipiente estéril a medida que el paciente masticaba un chicle de parafina durante 5 minutos (55). Al igual que el trabajo mencionado antes, éste no especifica qué protocolo de higiene se realizó antes de la obtención de la muestra salival.

En el estudio de Moreira et al, compararon una población entre 7-18 años de pacientes sanos con pacientes diabéticos tipo 1. Su protocolo consistió en la recolección de saliva no estimulada y estimulada, 2 horas después de la última comida ingerida y siempre a la misma hora del día (14H) y sin higiene previa. La saliva no estimulada fue recolectada en recipientes plásticos, pidiéndole al paciente que escupiera en él. Para la muestra de saliva estimulada, se valieron de ácido cítrico al 2% (32). Considerando que los objetivos de estos trabajos eran similares y buscaban establecer características salivales en niños con DM tipo 1, los protocolos no seguían una misma línea común al momento de obtener la muestra salival. Sin embargo, el procesamiento, transporte y conservación de la muestra fue similar en los estudios mencionados. Si se comparan con estudios realizados en poblaciones adultas con DM tipo 2, tampoco se observa una descripción detallada de los protocolos seguidos antes de la recolección de saliva, variando la hora de la recolección y hábitos de higiene previa. Cada trabajo muestra un protocolo establecido, pero al compararlos se ven diferencias a la hora de tomar la muestra, indicación de higiene previa o método utilizado para el procesamiento de sus componentes.

6. CONCLUSIONES

Hay diferencias cuantitativas y cualitativas entre la saliva de niños y adolescentes con diabetes y la de pacientes no diabéticos. Entre las características más consistentes, se encuentran la disminución del flujo salival y el aumento de glucosa salival. Se observa mayor concentración de proteínas, atribuyéndose consistencia más viscosa. En relación al componente inorgánico, la literatura revisada muestra un aumento de potasio en los diabéticos respecto a los no diabéticos, sin embargo, los resultados respecto al sodio y al calcio son contradictorios. En relación a la alfa amilasa, está en mayor concentración en pacientes diabéticos, no obstante, esta característica no es excluyente de esta patología, ya que su concentración puede variar en diferentes estados fisiológicos y patológicos. La alfa amilasa salival presenta interés biológico y diagnóstico, pero la evidencia disponible todavía no permite considerarla un biomarcador estable y confiable para el diagnóstico de diabetes cuando se la analiza de forma aislada. Sería importante que estudios futuros establecieran el rango de actividad de la α -amilasa, primero en pacientes sanos para luego poder comparar con pacientes diabéticos.

La evidencia en niños y adolescentes es menor que la disponible en adultos, por lo que se observa falta de información en esta población. Se requieren investigaciones con criterios de inclusión pediátricos, protocolos estandarizados y análisis simultáneo de varios marcadores salivales.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gomber A, Ward ZJ, Ross C, Owais M, Mita C, Yeh JM, Reddy CL, Atun R. Variation in the incidence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents by world region and country income group: a scoping review. *PLOS Glob Public Health* [en línea] 2022; 2(11) [Fecha de acceso: 13 de enero de 2025]. Disponible en: <https://journals.plos.org/globalpublichealth/article?id=10.1371/journal.pgph.0001099>
2. Davidopoulou S, Bitzeni-Nigdeli A, Archaki C, et al. Oral health implications and dental management of diabetic children. *Int J Clin Pediatr Dent* [en línea] 2022;15(5):631-35. [Fecha de acceso: 27 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.ijcpd.com/doi/pdf/10.5005/jp-journals-10005-2426>
3. World Health Organization. Diabetes [Internet]. WHO; 2024. Recuperado de: www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes. [Fecha de acceso: 14 de noviembre de 2024].
4. Rohani B. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* [en línea] 2019;10(9):485-89. [Fecha de acceso: 23 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v10/i9/485.htm>
5. Affoo RH, Foley N, Garrick R, Siqueira WL, Martin RE. Meta-analysis of salivary flow rates in young and older adults. *J Am Geriatr Soc* [en línea] 2015;63(10):2142–2151. [Fecha de acceso: 10 de junio de 2024]. Disponible en: www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
6. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: Normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* [en línea] 2001;85(2):162-9. [Fecha de acceso: 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
7. Villagómez Olea JG, Pérez Soria A. Papel de la saliva en el ecosistema oral. En: *Ecología oral de Almaguer Flores*. 1ra ed. México: El Manual Moderno, 2018. p. 37–53
8. Nelson DL, Cox MM. Glúcidos y glucobiología. Nelson DL, Cox MM. En: *Principios de bioquímica de Lehninger*. 7ma edición. España: Ediciones Omega BCN, SL. 2019 Pag 243-74.
9. Hernández Castañeda AA, Aranzazu Moya GC. Características y propiedades físico-químicas de la saliva: una revisión. *Ustasalud* [en línea] 2012;11(2):102–112. [Fecha de acceso: 26 de noviembre de 2024]. Disponible en: www.revistas.ustabuca.edu.co

10. Ponce JO, Rodríguez Vigay N, Juárez RP. Inhibición de la α -amilasa por medio de extractos de plantas medicinales como tratamiento complementario/alternativo de la diabetes y la caries. *Rev Soc Odontol La Plata* [en línea] 2018; 28(55): 41-45. [Fecha de acceso: 9 de diciembre de 2024]. Disponible en: www.repositorio.unne.edu.ar
11. Tzimas K, Pappa E. Saliva metabolomic profile in dental medicine research: a narrative review. *Metabolites* [en línea] 2023;13: 379. [Fecha de acceso: 18 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/metabo13030379>
12. Roy L, Mondal S, Bhattacharyya N, Ghosh R, Banerjee A, Singh S, Chattopadhyay A, Ahmed SA, Jassas RS, Al Rooqi MM, Moussa Z, Althagafi II, Bhattacharya D, Bhattacharya K, Mallick AK, Pal SK. A spectroscopy-based prototype for the noninvasive detection of diabetes from human saliva using nanohybrids acting as nanozyme. *Sci Rep* [en línea] 2023; 13:17306. [Fecha de acceso: 2 de setiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-44011-y>
13. Ceriello A, Prattichizzo F. Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovasc Diabetol* [en línea] 2021; 20(1):101. [Fecha de acceso: 15 de abril de 2025]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12933-021-01289-4>
14. Avilés-Santa ML, Monroig-Rivera A, Soto-Soto A, Lindberg NM. Current state of diabetes mellitus prevalence, awareness, treatment, and control in Latin America: challenges and innovative solutions to improve health outcomes across the continent. *Curr Diab Rep* [en línea] 2020; 20:62. [Fecha de acceso: 15 de abril de 2025]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-020-01341-9>
15. Hartmann-Boyce J, Highton P, Rees K, Onakpoya I, Suklan J, Curtis F, O'Mahoney L, Morris E, Kudlek L, Morgan J, Lynch R, Marpadga S, Seidu S, Khunti K. The impact of the COVID-19 pandemic and associated disruptions in health-care provision on clinical outcomes in people with diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* [en línea] 2024; 12:132–48. [Fecha de acceso: 15 de abril de 2025]. Disponible en: www.thelancet.com/diabetes-endocrinology
16. Hall JE. Insulina, glucagón y diabetes mellitus. En: Guyton y Hall: Tratado de fisiología médica. 12. ed. Barcelona: Elsevier, 2011. p. 939-54.
17. Facultad de Salud Pública. Universidad de la República [Internet] [Fecha de acceso: 10 de noviembre de 2025] Disponible en: www.fsp.hc.edu.uy

18. Genoma Sur [Internet] [Fecha de acceso: 25 de noviembre de 2025]
Disponible en: <http://www.genomasur.com>
19. Andjelski-Radičević B, Dožić R, Todorović T, Dožić I. Changes in the biochemical composition of saliva in diabetic patients. *Serb Dent J* 2006; 53: 209-164 [en línea]. [Fecha de acceso: 10 de junio de 2024] Disponible en: <https://doi.org/10.2298/SGS0604209A>
20. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, Viñas M, López-López J. Oral manifestations of diabetes mellitus: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [en línea] 2017; 22(5): 586–94. [Fecha de acceso: 21 de enero de 2025] Disponible en: <http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.21655>
21. MedlinePlus. Cetoacidosis diabética [Internet]. MedlinePlus en español; 2025 [citado 20 ene 2025]. Disponible en: www.medlineplus.gov/spanish/ency/article/000320.htm
22. Nelson DL, Cox MM. Glucólisis, gluconeogénesis y ruta de las pentosas fosfato. En: *Principios de bioquímica de Lehninger*. 7ma edición. Barcelona: Omega, 2019. p. 533-52.
23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care* [en línea] 2025. [Fecha de acceso: 25 de julio 2025]. Disponible en: www.diabetesjournals.org/care/article/
24. Iughetti L, Marino R, Bertolani MF, Bernasconi S. Oral health in children and adolescents with IDDM: a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* [en línea] 1999; 12(5):603–610. [Fecha de acceso: 11 de diciembre de 2024] Disponible en: www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
25. López ME, Colloca ME, Páez RG, Schallmach JN, Koss MA, Chervonagura A. Salivary characteristics of diabetic children. *Braz Dent J* [en línea] 2003; 14(1): 35-40. [Fecha de acceso: 22 de octubre de 2024] Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/5mbWJVCvPczzPVBsvhMFTdH/?format=html&lang=en>
26. Dhanarathna S, Jeddy N, Sabarinath B, Protyusha GB. Estimation and comparison of salivary flow rate and its composition in diabetic patients and nondiabetic patients: a pilot study. *J Oral Maxillofac Pathol* [en línea] 2021; 25: 232-238. [Fecha de acceso: 2 de diciembre de 2024] Disponible en: www.jomfp.in
27. Bimstein E, Zangen D, Abedrahim W, Katz J. Type 1 Diabetes Mellitus (Juvenile Diabetes) – A Review for the Pediatric Oral Health Provider. *J Clin Pediatr Dent* [en línea] 2019; 43(6): 417–423. [Fecha de acceso: 22 de julio de 2024] Disponible en: www.jocpd.com/articles

28. Negrato CA, Tarzia O. Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* [en línea] 2010; 2:3. [Fecha de acceso: 6 de octubre de 2025] Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/1758-5996-2-3>
29. Yang Y, Liu S, Wang Y, Wang Z, Ding W, Sun X, He K, Feng Q, Zhang X. Changes of saliva microbiota in the onset and after the treatment of diabetes in patients with periodontitis. *Aging (Albany NY)* [en línea] 2020; Jul 7;12(13):13090-13114. [Fecha de acceso: 3 de junio de 2024] Disponible en: <https://www.aging-us.com/article/103399/text>
30. Rodríguez Hernández AP, García Pérez VI. Relación de la microbiota oral con diferentes condiciones sistémicas. En: *Ecología oral de Almaguer Flores*. 1ra ed. México: El Manual Moderno, 2018. p. 169-86.
31. Bardow A, Vissink A. Saliva and caries development. En: Fejerskov O, Nyvad B, Kidd E. *Dental Caries: The Disease and Its Clinical Management*. 3ed. Oxford. Wiley Blackwell; 2015. p. 83–105.
32. Moreira AR, Passos IA, Sampaio FC, Soares MSM, Oliveira RJ. Flow rate, pH and calcium concentration of saliva of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* [en línea] 2009. Aug;42(8):707-11. [Fecha de acceso: 1ro de diciembre de 2024]. Disponible en: www.bjournal.com.br
33. Vidović Juras D, Škrinjar I, Križnik T, Andabak Rogulj A, Lončar Brzak B, Gabrić D, et al. Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures. *Dent J* [en línea] 2024; 12(11):364. [Fecha de acceso: 11 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-6767/12/11/364>
34. Lamby CP, Gómez OL, Jaramillo L. La α -amilasa salival: relación con la caries dental y la salud en general. *Univ Odontol* [en línea] 2013. Jul-Dec;32(69): 93–101. [Fecha de acceso: 27 de setiembre de 2024]. Disponible en: www.javeriana.edu.co
35. Visuals Online. National Cancer Institute [Internet] [Fecha de acceso: 11 de mayo de 2025] Disponible en: www.visualsonline.cancer.gov
36. Uchida H, Ovitt CE. Novel impacts of saliva with regard to oral health. *J Prosthet Dent* [en línea] 2022; 127(3):383-391. [Fecha de acceso: 30 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.05.009>
37. Navazesh M, Kumar SKS. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc* [en línea] 2008; 139:35S-40S. [Fecha de acceso: 27 de julio de 2024]. Disponible en: www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

38. Dodds MWJ, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Clin Dent* [en línea] 2005;16 (6):223-33. Disponible en: www.intl.elsevierhealth.com/journals/jden
39. Uribe-Querol E, Rosales C. Participación del sistema inmunológico en el ecosistema oral. En: *Ecología oral de Almaguer-Flores A*. 1ra ed. México: El Manual Moderno, 2018. p. 117-133.
40. Marsh D. Biopelículas dentales. En: Lindhe J, Lang N. *Periodontología clínica e implantología odontológica: conceptos básicos*. 6ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2017. p. 169-82.
41. Czerkinsky C, Svennerholm AM, Quiding M, Jonsson R, Holmgren J. Antibody-producing cells in peripheral blood and salivary glands after oral cholera vaccination of humans. *Infect Immun*. 1991;59(3):996-1001
42. Pérez-Ros P, Navarro-Flores E, Julián-Rochina I, Martínez-Arnau FM, Cauli O. Changes in salivary amylase and glucose in diabetes: A scoping review. *Diagnostics* [en línea] 2021; 11:453. [Fecha de acceso: 10 de julio de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030453>
43. Nieuw Amerongen AV., Veerman ECI. Saliva: the defender of the oral cavity. *Oral Dis*. [en línea] 2002;8: 12–22. [Fecha de acceso: 1ro de agosto de 2025]. Disponible en: www.blackwellmunksgaard.com
44. Nelson DL, Cox MM. Enzimas. En: *Principios de bioquímica de Lehninger*. 7ma edición. Barcelona: Omega; 2019.p.189-201
45. BRENDA Enzyme Database [en línea]. [Fecha de acceso: 10 nov 2025]. Disponible en: <https://www.brenda-enzymes.org>
46. Aghajari N, Feller G, Gerday C, Haser R. Structural basis of alpha-amylase activation by chloride. *Protein Sci* [en línea]. 2002 jun;11(6): 1435-41. [Fecha de acceso: 9 de setiembre 2025]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1110/ps.0202602>
47. Saber Más [Internet]. Universidad de Michigan. [Fecha de acceso: 21 de agosto de 2025] Disponible en: www.sabermas.umich.mx
48. Vacaru RP, Didilescu AC, Constantinescu I, Maruntelu I, Tanase M, Stanciu IA, Kaman WE, Brand HS. Salivary enzymatic activity and carious experience in children: A cross-sectional study. *Children* [en línea]. 2022; 9: 343. [Fecha de acceso: 2 de diciembre 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/children9030343>
49. Química La Guía 2000 [Internet] [Fecha de acceso: 9 de setiembre 2025] Disponible en: www.quimica.laguia2000.com

50. Pappa E, Kousvelari E, Vastardis H. Saliva in the “Omics” era: A promising tool in paediatrics. *Oral Dis* [en línea]. 2019; 25:16–25. [Fecha de acceso: 14 de noviembre 2025]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.12886>
51. Juárez RP, Celía AC. Rol de la saliva en la homeostasis de la cavidad bucal y como medio de diagnóstico. *Rev Dent Chile* [en línea] 2015;106(2): 15-18. [Fecha de acceso: 14 de octubre 2025]. Disponible en: www.repositorio.unne.edu.ar
52. Moradi S, Bikker FJ, Hesse D. Saliva composition from birth to adolescence: a systematic review of the literature. *J Oral Biosci* [en línea] 2025; 67(2):100661. [Fecha de acceso: 14 de noviembre 2025]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1349007925000507?via%3Dihub>
53. Zalewska A, Knaś M, Kuźmiuk A, Waszkiewicz N, Niczyporuk M, Waszkiel D, Zwierz K. Salivary innate defense system in type 1 diabetes mellitus in children with mixed and permanent dentition. *Acta Odontol Scand* [en línea] 2013; 71:1493–1500. [Fecha de acceso: 22 de julio de 2024]. Disponible en: www.tandfonline.com
54. Tschoppe P, Wolgin M., Pischon N, Kielbassa AM. Factores etiológicos de la hiposalivación y sus consecuencias en la salud oral. *Quintessence* (ed. esp.) [en línea] 2012; 25(1): 41–52. [Fecha de acceso: 24 de setiembre de 2024]. Disponible en: www.quintessence-publishing.com
55. Queiroz CS, Hayacibara MF, Tabchoury CP, Marcondes FK, Cury JA. Relationship between stressful situations, salivary flow rate and oral volatile sulfur-containing compounds. *Eur J Oral Sci* [en línea] 2002 Oct; 110(5): 337-40. [Fecha de acceso: 29 de junio de 2024]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0722.2002.21320.x>
56. Siudikiene J, Machiulskiene V, Nyvad B, Tenovuo J, Nedzelskiene I. Dental caries and salivary status in children with type 1 diabetes mellitus, related to the metabolic control of the disease. *Eur J Oral Sci* [en línea] 2006; 114: 8-14. [Fecha de acceso: 13 de enero de 2025]. Disponible en: www.onlinelibrary.wiley.com
57. Lakshmi PD, Sridevi E, Sai Sankar AJ, Manoj Kumar MG, Sridhar M, Sujatha B. Diagnostic perspective of saliva in insulin dependent diabetes mellitus children: An in vivo study. *Contemp Clin Dent* [en línea] 2015; 6: 443-7. [Fecha de acceso: 13 de enero de 2025]. Disponible en: www.journals.lww.com

58. Carelli M, Maguolo A, Zusi C, Olivieri F, Emiliani F, De Grandi G, et al. Oral Microbiota in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: novel insights into the pathogenesis of dental and periodontal disease. *Microorganisms* [en línea] 2023;11,668. [Fecha de acceso: 13 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030668>