



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**ESCUELA DE MEDICINA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

**TEMA:**

“ASOCIACIÓN ENTRE CONCENTRACIÓN DE AMILASA SALIVAL Y EL POBRE CONTROL GLICÉMICO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 DEL HOSPITAL IEES CEIBOS EN EL PERIODO 2019”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO  
PARA EL TÍTULO DE MÉDICO.

**AUTOR:**

JUAN ANTONIO MURILLO LOAIZA

**TUTORA:**

MARÍA MAGDALENA ARAY ANDRADE

SAMBORONDÓN, SEPTIEMBRE 2020

## HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guyaquil, 17 de Agosto del 2020

Sr. Dr.

Pedro Barberán Torres

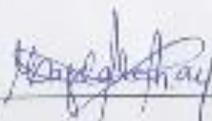
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

Samborombón

De mis consideraciones:

Yo, M.Sc. **María Magdalena Aray Andrade**, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema **"ASOCIACIÓN ENTRE CONCENTRACIÓN DE AMILASA SALIVAL Y EL POBRE CONTROL GLICÉMICO DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 DEL HOSPITAL IESS CEIBOS EN EL PERIODO 2019 "** presentado por el alumno **Juan Antonio Murillo Loalza** egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación final del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.



M.Sc., María Magdalena Aray Andrade

### Dedicatoria

Dedico esta tesis a mi familia, quienes han sido y serán mi motor de superación constante.

## **Agradecimiento**

Agradezco a Dios por la oportunidad de culminar una meta más en vida, en donde a pesar de los grandes obstáculos que tuve que afrontar a lo largo de esta carrera; su compañía me llenó de mucha fuerza y valentía para no darme por vencido y creer que todo es posible para aquel que tiene fe.

Sin duda alguna mi familia ha sido un pilar fundamental en todos estos años, por lo cual vivo agradecido con ellos por sus enseñanzas, consejos y paciencia. Agradezco de manera especial a mi tutora MSc. María Magdalena Aray Andrade, por su guía y conocimientos impartidos durante la realización de esta tesis.

## ÍNDICE GENERAL

Introducción	10
CAPÍTULO I	11
1.1 Antecedentes	11
1.2 Descripción del problema	13
1.3 Justificación	14
1.4 Objetivos	16
1.4.1 Objetivo general:	16

1.4.2 Objetivos específicos:	16
1.5 Formulación de hipótesis	16
CAPÍTULO II	16
MARCO TEÓRICO	16
2.1 Amilasa salival	17
2.1.1 Estructura de la amilasa salival	17
2.1.2 Fisiología de la AASH.	18
2.1.3 Funciones de la AASH.	19
2.1.4 Uso de la AASH.	20
2.1.5 Métodos empleados para la medición de la AASH	22
2.1.6 Factores que alteran la actividad y concentración de la AASH.	23
2.2 Diabetes mellitus tipo 2	23
2.2.1 Definición y clasificación de diabetes	23
2.2.2 Factores de riesgo para DMT2	25
2.2.3 Fisiopatología de la DMT2	26
2.2.4 Diagnóstico de DMT2	28
2.2.5 Control de la glicemia en pacientes con DMT2	31
2.2.6 Complicaciones de la DMT2	31
CAPÍTULO III	33
MARCO METODOLÓGICO	33
3.1 Tipo de estudio:	33
3.2 Localización:	33
3.3 Universo y muestra:	33
3.3.1 Población de estudio:	33
3.3.2 Muestra:	34
3.4 Criterios de inclusión y exclusión de la muestra:	34
3.4.1 Criterios de inclusión:	34
3.4.2 Criterios de exclusión:	34
3.5 Recursos humanos:	34

3.6 Recursos materiales:	35
3.7 Procedimiento:	35
3.8 Análisis de datos:	36
3.9 Operacionalización de las variables:	36
3.10 Limitaciones	41
3.11 Aspectos éticos	41
3.12 Aspectos legales	42
CAPÍTULO IV	43
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	43
4.1 Análisis y discusión de los datos.	43
CAPÍTULO V	51
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	51
5.1 Conclusiones y recomendaciones	51
BIBLIOGRAFÍA	52
Anexos	60
Anexo 1: Tabla de frecuencia de Amilasa salival vs HbA1c	60
Anexo 2: Herramientas de recolección	61
Anexo 3: Cronograma general	64

### **ÍNDICE DE CUADROS**

Tabla 1: Tabla de chi cuadrado amilasa salival vs HbA1c	LII
Tabla 2: Valores de amilasa salival e IMC	LVII
Tabla 2.1: Frecuencia de pacientes con amilasa salival e IMC	LVII
Tabla 3: Escala HADS y valores de AASH	LVIII
Tabla 4: Valores de AASH vs complicaciones microvasculares	LVIII
Tabla 5: Valores de AASH vs complicaciones macrovasculares	LIX

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico I: Fisiopatología de la DBT2 y AASH	XXXIII
Gráfico II: Frecuencia de pacientes con DBT2	LIII
Gráfico III: Valores de AASH según evolución de la enfermedad	LV
Gráfico IV: frecuencia de pacientes con HbA1c alta y normal según evolución enfermedad	LVI

## **Resumen**

### **Descripción del problema:**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que representa una de las patologías con mayor morbilidad a nivel mundial, cuyas complicaciones son más frecuentes en aquellos pacientes que no tienen un buen control de su glucemia; aumentando así los costos de salud pública al desarrollarse las mismas. En base a ello, surge la necesidad de conocer nuevos mecanismos que intervengan en su patogenia y que puedan ser analizados mediante un método de bajo costo y no invasivo, como lo es la amilasa salival.

### **Objetivo:**

Establecer la asociación entre la concentración de la amilasa salival y el pobre control glicémico en pacientes con DM2 del Hospital IESS Ceibos en el periodo 2019.

**Método:**

Es un estudio no experimental (observacional), transversal, retrolectivo, prolectivo y prospectivo realizado en 100 pacientes con DMT2 del Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) del Norte de Guayaquil en los Ceibos.

**Resultados:**

En la presente investigación no se encontró asociación entre concentración de amilasa salival y el pobre control glicémico de los pacientes con DBT2 ( $p=0,9465$ ) (tabla 1). Courten et al obtuvieron resultados similares, en cuyo estudio no se encontró asociación entre las copias del gen MYCA1 (gen de amilasa salival) y los valores de glicemia en ayuno y postprandial de los pacientes con DMT2.

**Conclusión:**

El análisis de la amilasa salival de la muestra, no constituyó un biomarcador de la patogenia de la DMT2, dado que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables analizadas. Aproximadamente el 62% de los pacientes tuvieron HbA1c dentro del rango no objetivo, con lo cual aumenta la probabilidad de presentar complicaciones micro y macrovasculares.

## Introducción

La saliva es un fluido generado por las glándulas salivales mayores (parótida, sublingual y submaxilar) y menores (linguales, labial, bucal, molar y palatina), la cual está compuesta por distintos elementos tanto orgánicos como inorgánicos; dentro de los cuales se destacan: glucosa, IgA, proteínas, enzimas como la amilasa, entre otros. Dichos compuestos son de gran utilidad en el diagnóstico y control de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)(1).

Las alteraciones en sus componentes podrían ser un reflejo de enfermedades sistémicas o metabólicas, siendo la amilasa salival una de las más estudiadas actualmente en la DMT2; por lo tanto una alteración de sus concentraciones en saliva, demostraría un inadecuado control de la glicemia de dichos pacientes. El control glicémico puede ser analizado mediante mediciones seriadas de HbA1c cada 3 meses; siendo sus valores objetivos  $\leq 7.0$  % en adultos,  $< 8\%$  en adultos mayores,  $< 6\%$  en embarazadas y DMT1 (55).

El mantener los niveles objetivos de HbA1c permite disminuir la frecuencia de complicaciones macrovasculares o microvasculares como: retinopatía, nefropatía, neuropatía, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, entre otros (2). Por lo tanto, el comprender la relación entre amilasa salival y DMT2, abrirá paso a una ruta de intervención terapéutica y diagnóstica en estos pacientes.

## CAPÍTULO I

### 1.1 Antecedentes

La saliva es un fluido corporal que presenta diversos componentes, tales como: glucosa, IgA, proteínas, enzimas como la amilasa, entre otros; los cuales son de gran utilidad en el diagnóstico y control de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)(1). Las alteraciones en sus componentes podrían ser un reflejo del control de la glicemia de dichos pacientes. El control glucémico se realiza mediante las mediciones seriadas de HbA1c cada 3 meses; siendo sus valores objetivos  $\leq 7.0$  % en adultos,  $< 8\%$  en adultos mayores,  $< 6\%$  en embarazadas y DMT1 (55). El mantener los niveles objetivos de HbA1c permite disminuir la frecuencia de complicaciones macro o microvasculares como: retinopatía, nefropatía, neuropatía, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, entre otros (2).

En el 2017, en Egipto, Sabah E. Abd-Elraheem, et al. publicaron un estudio transversal prospectivo en el cual analizaron la saliva y sangre de 40 pacientes (20 diabéticos, 20 controles), en donde concluyeron que el nivel de amilasa salival ( $2164.3 \pm 578.2$  U/l) y HbA1c ( $7.22 \pm 1.25$  mg/dl) fue mayor en pacientes con DMT2(2). En el 2016, en India, Amit Ladgotra et al, realizaron un estudio transversal prospectivo en 60 pacientes con DMT1/2 y 60 no diabéticos; se recolectaron muestras de saliva y sangre, a partir de las cuales se analizó la alfa amilasa, glucosa en ayuno y otros biomarcadores. Se concluyó que la amilasa salival ( $1671.42 \pm 569.86$  mg/dl) y glucosa en ayuno ( $211.50 \pm 43.82$  mg/dl) era significativamente mayor en pacientes con DMT1/2(3).

En el 2018, en India, Mabel y Abhinaya, presentaron un estudio prospectivo y caso control de 140 pacientes (70 pacientes diabéticos y 70 no diabéticos), en ellos se analizó diversos componentes de la saliva (amilasa, glucosa, proteínas y pH) y se anotaron los valores de glicemia en ayuno. El desenlace de la investigación, en cuanto a la amilasa salival (7.070 U/l) y glucosa (163.8 mg/dl), fue una mayor concentración en pacientes con DMT1/2 en comparación con los casos control (4). En el 2016, en Iraq, Noori presentó un estudio transversal y prospectivo sobre la amilasa salival en 60 pacientes (30 diabéticos y 30 controles), en quienes tras medir sus niveles de amilasa (2.760 U/l) se concluyó que esta era mayor en los pacientes con DMT1/2(5).

En contraste con lo expuesto previamente, en el 2018, en Irán, Naseri R, et al. realizaron un meta-análisis de 1432 casos de pacientes diabéticos y 900 pacientes sanos, a partir de 25 estudios de tipo caso control; en el cual se determinó que la amilasa salival era significativamente menor en los pacientes con DMT2, en comparación con los casos controles. También se determinó que existe una correlación entre los valores de HbA1c y glucosa salival(6). Además, en el 2016, en Brazil, Lima-Aragão MV, et al. presentaron un estudio prospectivo transversal, en el cual caracterizaron las propiedades bioquímicas (glucosa, urea, calcio, proteínas) e inmunológicas (amilasa, anti-S. mutans IgA, total IgA, and anti-insulin IgA) de la saliva en 80 pacientes diabéticos y 39 no diabéticos, el resultado obtenido fue un menor nivel de amilasa ( $37 \pm 0.1$  AU/dl) en diabéticos; proponiendo el uso de la misma como un medio no invasivo de diagnóstico y monitoreo en pacientes con DMT2(7).

En el 2016, en India, Satish et al, llevaron a cabo un estudio prospectivo sobre amilasa salival como un marcador bioquímico para el diagnóstico de diabetes, el presente estudio se realizó en 60 pacientes (20 no diabéticos, 20 DMT1, 20 DMT2). Se midió el nivel de amilasa en ayuno y postprandial, en donde se encontró que no había diferencias entre los valores de amilasa salival entre pacientes con DMT1 ( $245.60 \pm 20.45$ ) de los pacientes con DMT2 ( $239.10 \pm 12.28$ ); mientras que al comparar los valores obtenidos en pacientes sanos ( $211.23 \pm 47.23$ ) con respecto a los diabéticos, se observó que este era mayor en los diabéticos. En cuanto a la HbA1c, los valores obtenidos fue mayor en DMT1 y 2 (7.075% y 7.175%) que en los controles (5.860%)(8).

En el 2016, en Irán, Ahari et al, efectuaron un estudio prospectivo transversal en 90 pacientes embarazadas (31 diabéticas y 59 no diabéticas) en quienes se midió los niveles de amilasa salival, se determinó que estos eran mayores en embarazadas con diabetes gestacional ( $609387.1 \pm 132534.38$  mg/l)(9). Debido a la relación que se ha establecido en algunas investigaciones entre la amilasa salival y los pacientes con DM2, diversos estudios actualmente se han encaminado en la búsqueda de un tratamiento para inhibir la actividad de la amilasa salival como una nueva opción terapéutica en el tratamiento de dichos pacientes (10).

## **1.2 Descripción del problema**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad no transmisible y crónica, representa una de las patologías con mayor morbimortalidad a nivel mundial; con una prevalencia en adultos de 8.5%, siendo aún mayor en países de medianos y bajos ingresos. En el 2014, la OMS dio a conocer que las cifras de pacientes diabéticos pasaron de 108 millones a 422 millones de personas, valores que se estima continuarán en aumento provocando que para el año 2030, esta enfermedad sea la séptima causa de muerte a nivel mundial. A su vez, en el 2012 se atribuyeron 2.2 millones de muertes por hiperglucemia y en el 2015 alrededor de 1,6 millones de personas murieron a causa de DM(11).

En el 2017, el Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) informó que aproximadamente el 7.8% de la población ecuatoriana fue diagnosticada con DM y que esta patología ocupa el segundo lugar de las causas de muerte en nuestro país; siendo la principal las enfermedades isquémicas del corazón (12). La DM a su vez representa una gran inversión para el gobierno en el ámbito de salud pública, dado que el consumo de medicación y los controles médicos que se deben realizar los pacientes son muy rigurosos, con la finalidad de evitar desarrollar futuras complicaciones (13). Acorde con el tarifario de prestaciones para el Sistema Nacional de Salud del 2013, se estima que un paciente con DM sin complicaciones representa un gasto anual de \$826,50; mientras que si el paciente tiene DM y desarrolla complicaciones, los costos suben a un total de

\$22.520,90 por año, siempre y cuando sus niveles de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) sean < 7.5%(14).

Los pacientes diabéticos que no llevan un adecuado control de sus niveles de glucemia, desarrollan complicaciones micro y macrovasculares en poco tiempo de la enfermedad. Dentro de las más frecuentes tenemos: daños en el sistema cardiovascular (IAM, HTA, dislipidemias), nefropatía, neuropatía, retinopatía, sordera, cáncer, deterioro cognitivo y pie diabético; siendo este último, el más común en nuestro medio (15). Los pacientes diabéticos a su vez pueden presentar emergencias vinculados con su nivel de glucemia, como la cetoacidosis diabética (CAD), hipoglicemia y el estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH); los cuales están directamente relacionados con el mal control de su glicemia(16).

Según la guía ADA 2019, el éxito en el manejo de la DM radica en mantener los niveles de glucemia plasmática en ayuno < 130 mg/dL, glicemia postprandial < 180 mg/dl y de HbA1c < 7%; por ende se plantea que los pacientes que no mantienen dichos niveles presentan mayor número de complicaciones, con lo cual aumentan los costos en el sistema de salud pública, comorbilidades, complicaciones vasculares severas y disminución de la expectativa de vida, en conjunto con menor disponibilidad de recursos y sistema de apoyo(17).

En base a lo expuesto previamente, a través de la determinación de la amilasa salival se podrá establecer un pronóstico más certero sobre la DMT2, mediante un método no invasivo y cuya muestra es de fácil recolección, evitando así los efectos negativos físicos y emocionales (ansiedad) que se producen al realizar una punción digital y extracción de sangre de forma continua. Al mismo tiempo su relación con la enfermedad podrá servir para desarrollar intervenciones terapéuticas que modifican la actividad de la enzima y por ende la evolución de la patología(18).

### **1.3 Justificación**

Las enfermedades endocrinológicas como la DM, constituyen la prioridad número 14 en la lista de las líneas de investigación del MSP del Ecuador 2013 - 2017(19).

La OMS, en el 2014, reportó una prevalencia de 8.5% de DM en adultos a nivel mundial, registrándose un total de 422 millones de pacientes y se estima que para el 2030 las cifras seguirán en aumento; generando que esta patología sea la séptima causa de muerte. Por su parte en el 2015, se reportaron 1.6 millones de muertes por DM (11). En el 2017, el INEC informó que en Ecuador la DM tiene una prevalencia de 7.8% y constituye la segunda causa de muerte. En cuanto al tarifario de prestaciones para el Sistema Nacional de Salud, en el 2013, dieron a conocer que un paciente con DM sin complicaciones representa un gasto anual de \$826,50 por paciente; pero si las desarrolla los costos suben a un total de \$22.520,90 por año (14).

El presente estudio se realizará en el hospital IESS Ceibos debido a la gran afluencia de pacientes con diabetes y el control continuo y estricto que realizan en ellos. Además, las instalaciones con las que cuenta el hospital son óptimas para poder realizar la toma de las muestras de los pacientes con DMT2.

Actualmente el control a los pacientes diabéticos conlleva la toma de muestra sanguínea para el análisis de glucosa y HbA1c, por lo que surge la necesidad de una alternativa no invasiva, como lo es la medición de la concentración de la alfa amilasa en la saliva, la cual al asociarla con el pobre control glicémico, permitirá predecir qué pacientes son más propensos a presentar complicaciones(5). Componentes que serán analizados en la presente investigación, destacando así la importancia de la realización de la misma; al establecer la utilidad del análisis de la AASH en saliva en el manejo de los pacientes con DMT2. La saliva es de fácil obtención y la medición de amilasa presente en ella, no difiere de la amilasa pancreática, dado que las enzimas son homólogas(8).

Por lo tanto, los beneficiarios directos serán los pacientes con DMT2 y de forma indirecta los resultados beneficiarán al sistema de salud pública, dado que mediante el análisis de la alfa amilasa Salival humana (AASH) permitirá llevar un control más estricto de la enfermedad y disminuir los costos al predecir qué paciente puede llegar a

desarrollar mayores complicaciones, con la consecuente intervención oportuna sobre el mismo.

## **1.4 Objetivos**

### **1.4.1 Objetivo general:**

- 1) Establecer la asociación entre la concentración de la amilasa salival y el pobre control glicémico en pacientes con DMT2 del Hospital IESS Ceibos en el periodo 2019.

### **1.4.2 Objetivos específicos:**

- 1) Identificar la frecuencia de los pacientes con DMT2 atendidos en el área de consulta externa de endocrinología.
- 2) Medir la concentración de la amilasa salival de los pacientes con DMT2.
- 3) Determinar el control glicémico de los pacientes con DMT2.
- 4) Asociar la concentración de amilasa salival y el pobre control glicémico, IMC, evolución de la enfermedad, ansiedad, complicaciones macro y microvasculares de los pacientes con DMT2.

## **1.5 Formulación de hipótesis**

A mayor concentración de amilasa salival, menor control de la glucemia en los pacientes con DMT2.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

## **2.1 Amilasa salival**

### **2.1.1 Estructura de la amilasa salival**

La saliva es un fluido hipotónico generado por las células acinares de los 3 pares de glándulas salivales: las mayores (submandibulares, sublinguales y parótidas), menores y submucosas. La secreción de saliva es controlada por el sistema nervioso autónomo y su producción está sometida a la estimulación quimiosensorial, táctil y masticatoria; con lo cual la secreción puede fluctuar entre 500 - 1500 ml por día. El mayor volumen de saliva se secreta durante la ingesta de alimentos del mediodía y este decae progresivamente en la noche, particularmente durante el sueño(20).

El 99% de la saliva está conformada por agua y el 1% de la misma lo constituyen moléculas orgánicas e inorgánicas. Dentro de las moléculas orgánicas se encuentran una gran cantidad de proteínas como las mucinas, las inmunoglobulinas (IgA e IgG), la albúmina, enzimas como la  $\alpha$ -amilasa, proteínas ricas en prolina (PRPs), defensinas, cistatinas, entre otras; conformando un total de 300 proteínas aproximadamente, en donde el 26% pasan a la circulación sistémica por vías transcelulares o paracelulares y el resto permanecen en la cavidad bucal(21). Por su parte, de los componentes inorgánicos cabe destacar la presencia de iones como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{HPO}_2/3$ , los cuales tienen capacidad amortiguadora del pH(22).

A pesar de que hay una gran cantidad de macromoléculas secretadas en la saliva, la  $\alpha$ -amilasa salival humana (AASH) se encuentra en mayor concentración que el resto, constituyendo aproximadamente entre un 10-20% de las macro moléculas secretadas y por ende es la biomolécula de mayor importancia al momento de analizar la composición de este fluido. La AASH es una enzima multifuncional, cuyo nombre químico es  $\alpha$ -1,4-D-glucano glucanohidrolasa; esta enzima presenta diversas isoformas que dependen del grado glicosilación y carga de la enzima; sin embargo, todas sus isoformas comparten el mismo sitio activo (segmento de ocho hélices  $\beta/\alpha$ ) (22).

La AASH está presente en las secreciones salivales y forman parte de las pancreáticas, también hay en menor concentración en fluidos corporales como las

lágrimas, plasma sanguíneo y en las secreciones bronquiales. La amilasa salival y pancreática son enzimas homólogas, con un grado de similitud estructural del 97%, de hecho la secuencia de nucleótidos que la conforman son producidas por dos genes cercanos: el AMY1 y el AMY2. La AASH se forma gracias a la presencia de 3 genes AMY1A, AMY1B y AMY1C, localizados en el cromosoma 1; los cuales codifican tres secuencias o dominios proteicos idénticos (dominio A, B, C), pero hay variaciones interindividuales en cuanto a la cantidad de copias y por ende la expresión de la enzima en las diferentes poblaciones(23).

La AASH pertenece al grupo de enzimas hidrolasas conformada por 496 aminoácidos, distribuidos entre los 3 dominios que forman la enzima. El dominio A es la estructura destinada a la actividad catalítica (residuos Asp197, Glu233 y Asp300) de la enzima; dicho dominio tiene una conformación de barril ( $\beta/\alpha$ ) con ocho hélices cuyas hebras son paralelas. En este dominio se encuentran ligandos hidrofílicos (Arg337, Arg195 y Asn298) que son sitios de unión para el ión cloro, gracias al cual la enzima alcanza su máxima actividad catalítica. También hay residuos hidrofóbicos (Phe265 y Phe295) que favorecen la actividad catalítica de la enzima y por ende potencian su actividad al estar en contacto con los carbohidratos de la dieta(24).

Por su parte, el dominio B está presente a la salida del dominio A y es un sitio de unión para el calcio, a partir de lo cual se concluye que la AASH es una metaloenzima que requiere tanto del ión  $\text{Cl}^-$  y  $\text{Ca}^{+2}$  para realizar su función. Estos iones a su vez son los reguladores principales de la actividad hidrolítica de la enzima, la cual cesa su función cuando los iones se separan de los ligandos Arg158, Asn100, Asp167 e His201. Finalmente, el dominio C es una estructura beta, la cual no se conoce con precisión su funcionamiento y es aún debatible si solamente es un elemento estructural de la enzima o juega un papel importante en la actividad de la enzima sobre los sustratos(24).

### **2.1.2 Fisiología de la AASH.**

La AASH presenta un bucle flexible, el cual es el sitio de actividad de la enzima; dicho bucle es rico en glicina y esto favorece mantener el sustrato en el sitio activo. La

presencia de este aminoácido hace que el sitio activo sea maleable, permitiendo así que se produzcan fácilmente los cambios conformacionales en la enzima; pasando de un estado abierto (cuando no hay presencia de sustrato) a uno cerrado (cuando el sustrato está presente el sitio de acción hidrolítica). Los sustratos se unen sin problema al bucle, dado que estos tienden a hacerse aún más flexibles a medida que se generan productos de la hidrólisis de los carbohidratos(25).

Cuando un carbohidrato ingresa a la cavidad oral, este se une al dominio A de la AASH, se produce un cambio estructural de dicho dominio permitiendo que sea más flexible y se abra; con la finalidad de favorecer la unión completa del sustrato al sitio activo. El carbohidrato es identificado gracias a la acción del aminoácido His 201, con el cual se inicia la actividad de la enzima sobre la macromolécula, luego la Ala307 y Gly306 forman una capa hidrofóbica para proteger al sustrato del medio acuoso. Por su parte, los residuos Trp203 y Trp284 ayudan en la actividad hidrolítica de la enzima al unirse en el sitio de unión alostérico o secundario de la AASH; en cuanto a la Trp59 y Tyr62 se encargan de juntar el almidón con el sitio catalítico (25).

Una vez que se han cumplido todos los procesos descritos previamente, la enzima realiza la hidrólisis del almidón en sus enlaces alfa 1-4, siendo su actividad mayor en un pH neutro; dando como producto final glucosa, maltosa, maltotriosa y dextrina alfa límite. La maltosa, será degradada posteriormente en el borde de cepillo del intestino delgado por la maltasa. Cabe destacar que el Trp58 es un aminoácido crítico en el proceso de unión de la enzima con el sustrato y que tanto la His299 como la His101 regulan la actividad hidrolítica de la AASH; al igual que los iones  $Ca^{+}$  y  $Cl^{-}$ . Cuando la enzima pasa de la boca al estómago, es inactivada por el pH ácido del medio y cesa su actividad hidrolítica sobre los carbohidratos(25).

### **2.1.3 Funciones de la AASH.**

Las funciones de la amilasa salival o ptialina son múltiples, no solo interviene en patologías de la cavidad oral, sino también en enfermedades sistémicas como DM, obesidad, enfermedades neurológicas, entre otras. Las funciones de la amilasa salival se

pueden categorizar en 3 grandes grupos: función enzimática, la cual se relaciona a la capacidad de la enzima para degradar carbohidratos complejos como el almidón, quien mediante la hidrólisis de los enlaces glucosídicos  $\alpha$ -1,4; transforma el almidón insoluble en moléculas solubles; el resultado final de la acción continua de la enzima es la glucosa y maltosa, disacárido formado por dos moléculas de glucosa. Sin embargo, una vez que la amilasa salival llega al estómago, es inactivada por el pH del medio(26).

Continuando con lo expuesto previamente, la segunda función de la AASH es la protección de las piezas dentarias, se conoce que in vitro la  $\alpha$ -amilasa se une al esmalte dentario o a las partículas de hidroxapatita de los mismos; de esta manera logra formar una película en el esmalte y evita que las bacterias se añadan con facilidad a los mismos, con lo cual se reduce el riesgo de desarrollar caries dentarias al evitar el contacto directo de productos proteolíticos de las bacterias sobre la dentadura. Es importante destacar que esta biopelícula de AASH se forma espontáneamente luego de 2 horas de haber ingerido los alimentos, siendo su mayor formación durante los primeros 30 a 60 minutos post ingesta de carbohidratos(26).

La 3 función de la amilasa corresponde a la unión de la enzima con las bacterias de la cavidad bucal, con ello se evita la unión de los microorganismos a la placa dentaria y así puedan ser eliminadas al realizar el cepillado dental. Existen isoformas de la enzima que realizan este tipo de actividad, la cual no es la misma isoforma que se encarga de realizar la degradación de los polisacáridos. La AASH tiene la capacidad de interactuar con las proteínas de los microorganismos de *S.gordonii* (AbpA) y *S. mutans* (Gtf), que son las principales bacterias que conforman el biofilm de la placa dental (27).

#### **2.1.4 Uso de la AASH.**

Actualmente se conoce que la saliva contiene diversos biomarcadores que han sido utilizados exitosamente como método diagnóstico para múltiples patologías sistémicas, entre las cuales se puede destacar: cáncer de ovario, pulmones, mama y páncreas; enfermedades autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, síndrome Sjörger, enfermedad celíaca; enfermedades infecciosas como HIV, hepatitis, malaria, dengue;

enfermedades endocrinológicas como síndrome de Cushing, DMT 1 y 2; enfermedades gastrointestinales como reflujo gastroesofágico. También se han descrito su uso en neurología, psiquiatría, medicina forense mediante el uso de ADN salival, diagnóstico de intoxicaciones, detección de drogas y abuso de alcohol(28).

La AASH puede ser empleada como método diagnóstico para muchas enfermedades dado que esta enzima puede trasladarse fácilmente de la cavidad bucal hacia la circulación o viceversa, acción que se realiza a través de transportadores activos o difusión pasiva por medio de la membrana celular, debido a los gradientes de concentración. La obesidad es una de las patologías en las cuales la AASH tiene relación con el desarrollo de la misma(29), al mismo tiempo se ha asociado con el síndrome metabólico (30).

En pacientes con síndrome de intestino irritable se ha determinado que una mayor concentración basal de la enzima se asocia con mayor actividad simpática, con lo cual se propone que la AASH puede ser empleada como un biomarcador para determinar una disfunción autonómica(31). En cuanto al vértigo se ha comprobado que los niveles de AASH pueden demostrar parcialmente una alteración en el equilibrio autonómico de los pacientes, por lo tanto puede llegar a ser usado como un biomarcador(32).

Hay diversas teorías con las cuales se explican las concentraciones altas de AASH en pacientes con DMT2, una de las más aceptadas corresponde al aumento del receptor AMPc en la glándula parótida, con lo cual hay mayor producción de AASH(8). Por otra parte, la AASH se asocia con disfunción del sistema autónomo y esto a su vez se relaciona con alteraciones en la secreción de insulina; con lo cual la AASH puede ser un reflejo de la actividad de la insulina(33) (31).

A pesar de todos los beneficios que conlleva el estudio de la enzima, no se realizan muchas pruebas de laboratorio de forma rutinaria; dado que no hay suficientes estudios realizados como para estandarizar los protocolos de toma y análisis de las muestras, a pesar de los beneficios que el estudiarla representa. Acorde con el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, la AASH es un parámetro biológico medible de

forma tanto cualitativa como cuantitativa y puede ser empleado como un indicador de salud en diversos problemas de salud(34).

### **2.1.5 Métodos empleados para la medición de la AASH**

La concentración de amilasa salival normal no ha sido determinada en nuestro medio, sin embargo un estudio realizado Jingyi Liu y Yixiang Duan, en el 2012, dieron a conocer que los valores normales giran en torno a  $1080 \pm 135,6$  UI o de  $476 \pm 120$   $\mu\text{g/ml}$  en pacientes adultos(35). Cabe destacar que el resto de enzimas que conforman la saliva se mide en pg/ml, es decir, las concentraciones que se detectan en saliva son menores y por consiguiente los exámenes de laboratorio son de difícil estandarización. Existen diversos instrumentos que permiten medir tanto la concentración de la AASH (métodos cuantitativos) y la actividad de la enzima (métodos cualitativos) (25).

Uno de los métodos cualitativos disponibles en nuestro país es la prueba de lugol, en dicha prueba se emplea una disolución de yodo metálico en agua en presencia de yoduro de potasio; dando como resultado la formación de iones triyoduro lineal solubles, los cuales se ubican sobre la fracción helicoidal del almidón brindando una coloración de azul intenso a negro. Al reactivo entrar en contacto con la enzima, durante un periodo de 20 minutos aproximadamente, degrada el polisacárido en subunidades más simples; lo cual se ve reflejado en el cambio de color de la disolución al pasar de un azul intenso a un color transparente o amarillo tenue(36).

Dentro de las pruebas cuantitativas, tenemos a las pruebas colorimétricas cinéticas o de punto final para cuantificar la  $\alpha$ -amilasa, existen actualmente diversos kits que pueden ser usados para valorar la AASH. El fundamento bajo el cual se rige esta prueba es el uso de un sustrato que puede ser 4,6-etilideno (G7)-p-nitrofenil(G1)- $\alpha$ -D-maltoheptaosida (etilideno-G7PNP), 2-cloro-p-nitrofenol unido a maltotriosa, entre otros. Dicho sustrato interacciona con la enzima y produce fragmentos de p-Nitrofenol (PNP). Luego mediante un espectrofotómetro se evalúa la absorbancia de la muestra, siendo en este caso entre 405-410nm (depende del kit); el valor obtenido con el espectrofotómetro será directamente proporcional a la actividad de la enzima analizada en la muestra (37).

El método inmunológico empleado es el de ELISA, permite medir de forma cuantitativa la AASH. Se usan tiras de microtitulación, cada una de ellas contiene 8 pocillos cubiertos con el reactivo anti-rabbit; con una pipeta se colocan las muestras diluidas en los pocillos con el reactivo junto con la amilasa marcada con peroxidasa y los anticuerpos de conejo específico anti-amilasa. La AASH de la muestra y la amilasa marcada compiten por los sitios de unión del anticuerpo específico, en donde la amilasa marcada con peroxidasa degrada el tetrametilbenzidina, esto provoca un cambio en la coloración de la muestra. La intensidad del color obtenido será inversamente proporcional a la concentración de alfa amilasa de la muestra (38).

#### **2.1.6 Factores que alteran la actividad y concentración de la AASH.**

Existen diversos factores que alteran la concentración y actividad de la amilasa salival, entre los cuales se puede destacar el estrés, las actividades que aumentan la actividad del sistema nervioso simpático como: ejercicio físico, estrés psicosocial, alcoholismo. Las enfermedades que alteran la actividad de la amilasa son la parotiditis, pancreatitis y síndrome de Sjogren (39).

## **2.2 Diabetes mellitus tipo 2**

### **2.2.1 Definición y clasificación de diabetes**

La diabetes mellitus es un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas caracterizada por hiperglicemia debido a la dificultad para metabolizar los carbohidratos, alterando por consiguiente el metabolismo de los lípidos y proteínas; todo esto es producto del defecto en la producción de insulina y la acción de la misma sobre los receptores de esta hormona. Esta enfermedad es la principal causa de muerte temprana, provocando alrededor de 3.8 millones de muertes por año. Se considera que para el año 2030, la diabetes será la séptima causa de muerte a nivel mundial por las complicaciones tanto renales como cardíacas que se producen por esta patología(40).

La diabetes mellitus se clasifica en 4 grupos: diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), diabetes gestacional y diabetes generada por otras causas. La DMT1 se denominaba a los pacientes como insulino-dependientes o también conocida como diabetes juvenil, puesto que se produce principalmente por destrucción autoinmune y progresiva de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, esto conlleva a ausencia en la producción de insulina. Debido a que se presenta en edades muy tempranas, estos pacientes están predispuestos a presentar graves complicaciones a lo largo de los años(41).

La DMT2 es la forma común de diabetes alrededor del mundo, existen múltiples factores de riesgo que se asocian con la presencia de esta enfermedad; siendo uno de los principales la obesidad. La principal alteración que se observa en estos pacientes es la resistencia a la insulina, con lo cual decae la actividad de la hormona sobre los receptores y por consiguiente se altera el mecanismo regulatorio sobre la glucemia. Usualmente se presenta en personas de mayor edad y las complicaciones no se generan de forma abrupta como en DMT1 (42).

La diabetes mellitus gestacional se presenta en mujeres embarazadas durante su segundo o tercer trimestre (particularmente entre las semanas 24 - 28), es importante tener presente que las pacientes entran en esta categoría siempre y cuando no hayan presentado valores de glucemia alta previo a la concepción. Este tipo de diabetes es reversible y por lo tanto un adecuado control de la misma durante el embarazo, será suficiente para evitar la prevalencia de la enfermedad luego de haber culminado el periodo gestacional. El estado de hiperglucemia se atribuye a la resistencia a la insulina y en estas pacientes es importante tener presente los antecedentes patológicos familiares y personales para detectar el desarrollo de la misma de forma precoz durante las semanas gestacionales(43).

El cuarto grupo de pacientes diabéticos se los conoce como otros tipos específicos de diabetes, el cual está conformado por 8 subgrupos; que en conjunto tienen poca prevalencia. Los subgrupos son: defectos genéticos en la función de las células  $\beta$  (MODY

1, 2, 3, ADN mitocondrial, etc), en la acción de la insulina (resistencia a la insulina tipo A, diabetes lipoatrófica, etc); patologías del páncreas exocrino (pancreatitis, tumores, hemocromatosis, etc); endocrinopatías (síndrome de Cushing, glucagonoma, hipertiroidismo, fibrosis quística, etc); infecciones (citomegalovirus, rubéola congénita, otros); generada por fármacos (tiazidas, glucocorticoides, hormona tiroidea, etc); inmunológicas (anticuerpos contra receptores de insulina, síndrome de stiff-man, etc) y síndromes genéticos asociados ocasionalmente a diabetes (síndrome de down, klinefelter, etc)(44).

### **2.2.2 Factores de riesgo para DMT2**

Los factores de riesgo pueden ser divididos en 2 grandes grupos, los factores de riesgo no modificables y modificables. Al primer grupo pertenecen todos los factores que son propios de los genes cada individuo, dentro de este grupo tenemos: la edad, la cual tiene una relación directa con la DMT2; la raza o etnia, el riesgo es menor para caucásicos que para los hispanos, afroamericanos, asiáticos o nativos americanos; los antecedentes patológicos familiares juegan un rol importante, en especial los familiares de primer grado, dado que ellos tienen entre 2-3 veces más riesgo de tener diabetes que el resto de la población. Cuando hay antecedentes de DM gestacional se estima que las probabilidades de presentar DMT2 aumenta a 7.5 veces más; en cuanto al síndrome ovario poliquístico en quienes se ha encontrado que las pacientes presentan alteración en la regulación de la glucemia(45).

Por otro lado, los factores de riesgo modificables corresponden a situaciones que pueden ser mejoradas mediante cambios en las actividades de los pacientes. En este grupo se encuentran factores como el sobrepeso (IMC 25 - 30 Kg/m<sup>2</sup>) y la obesidad ( $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), ambos factores aumentan el riesgo de presentar resistencia a la insulina y por consiguiente un mal control de los niveles de glicemia. El sedentarismo es otro factor importante en el desarrollo de diabetes, un estilo de vida sedentario provoca una disminución en el gasto energético y ello conlleva a un aumento del peso corporal(45). Dentro de los hábitos de un paciente diabético es necesario identificar el tabaquismo, puesto que disminuye el riesgo de padecer diabetes(46).

La dieta de los pacientes con DMT2 también se debe regular, dado que el consumo de alimentos altos en carbohidratos, carnes rojas y lácteos alto en grasa se asocian con mayor riesgo de DMT2; independientemente del efecto que estos provocan sobre el IMC. Es por esto que la dieta debe estar basada principalmente en vegetales, frutas, aves, pescado y productos integrales; premisa que fue demostrada en el estudio PREDIMED en el cual se comprobó que la dieta disminuye el riesgo de padecer DMT2 en un 40% sin necesidad de perder peso (47).

Los estados de hiperglicemia reversibles como prediabetes, glucosa basal alterada, tolerancia alterada a la glucosa y elevación de la hemoglobina glicosilada, predisponen a padecer de DMT2, ya sea de forma aislada o en conjunto. Existen ciertas patologías que son consideradas factores de riesgo modificables como hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio, ictus, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca. Los medicamentos antipsicóticos atípicos (olanzapina, clozapina), beta-bloqueantes, diuréticos de asa, anticonceptivos orales, ciclosporina, antirretrovirales, clonidina, estatinas, tacrolimus, entre otros. El bajo peso al nacer y la lactancia materna son considerados factores de riesgo para padecer diabetes durante la infancia y adolescencia(48).

### **2.2.3 Fisiopatología de la DMT2**

La DMT2 se caracteriza por presentar hiperglicemia, ya sea por resistencia a la insulina o por alteración en la secreción de esta hormona. El comprender la patogénesis de la DMT2 es complejo dado que intervienen diversos factores tanto ambientales como genéticos, con lo cual es difícil determinar qué factor es más predominante al momento de analizar las alteraciones en la respuesta y concentración de la insulina. La hiperglicemia por sí sola puede generar alteración en la función de las células beta del páncreas y provocar resistencia a la insulina, conllevando a un ciclo vicioso entre los dos (49).

La hiperinsulinemia se produce como respuesta inicial a la resistencia de la

actividad de la insulina, afectando así su función sobre el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y aminoácidos. En cuanto a los carbohidratos, la insulina favorece la difusión de la glucosa en las células musculares y adipocitos por medio de la acción del transportador GLUT4. Al mismo tiempo aumenta la formación del glucógeno y disminuye su degradación al desfosforilar la enzima glucógeno sintasa y glucógeno fosforilasa-kinasa. También favorece la glucólisis e inhibe la gluconeogénesis mediante la desfosforilación de la enzima piruvato kinasa (50).

La secreción de insulina depende del tipo y complejidad del carbohidrato consumido, por ejemplo el proceso de digestión, absorción y conversión a glucosa a partir de carbohidratos complejos, como el almidón, ocurre de forma más lenta; por ende la liberación de insulina tenderá a ser menor, evitando de esta forma la hiperinsulinemia y los efectos que conllevan la misma. Cuando se consumen alimentos con alto contenido de sacarosa de forma crónica, se produce un aumento de la grasa visceral; la implicación más importante de esto a largo plazo es resistencia a la insulina (51).

El efecto de la insulina sobre los lípidos consiste en aumentar la lipogénesis en hígado, glándulas mamarias y tejido adiposo. La síntesis de ácidos grasos se produce por fosforilación de la enzima acetil-CoA carboxilasa, mientras que la oxidación de las grasas es inhibida por disminución de la actividad enzimática de la carnitina aciltransferasa. La insulina aumenta la síntesis de triglicéridos por esterificación del glicerol fosfato y disminuye su degradación mediante la desfosforilación de la lipasa. La síntesis del colesterol también aumenta por la actividad de la HMG-CoA reductasa, pero su degradación disminuye por desfosforilación de la enzima colesterol esterasa. El efecto en las proteínas consiste en aumentar la síntesis de esta macromolécula, al aumentar la transcripción y traducción de ARNm en los ribosomas; sin embargo disminuye la actividad de las enzimas hepáticas (50).

La amilasa es una enzima que constituye uno de los principales componentes que se secretan en la saliva, cuya función consiste en descomponer hidratos de carbono complejos en otros más simples, por lo cual se estima que podría asociarse con los niveles de glucosa en sangre en aquellos pacientes que aún no desarrollan intolerancia

a los carbohidratos. Por su parte, los pacientes con ingesta crónica y alta de carbohidratos tienden a presentar niveles elevados de HbA1c, con lo cual se produce como mecanismo compensatorio una disminución de los niveles de amilasa salival para reducir los picos de hiperglicemia post ingesta de alimentos (51)(70).

Los pacientes con DBT2 presentan una expresión variable de receptores de AMP cíclico en las glándulas salivales, con lo cual la secreción de AASH podría estar influenciada por la actividad de dichos receptores; es decir a mayor actividad, mayor será el nivel de AASH(8)(70).

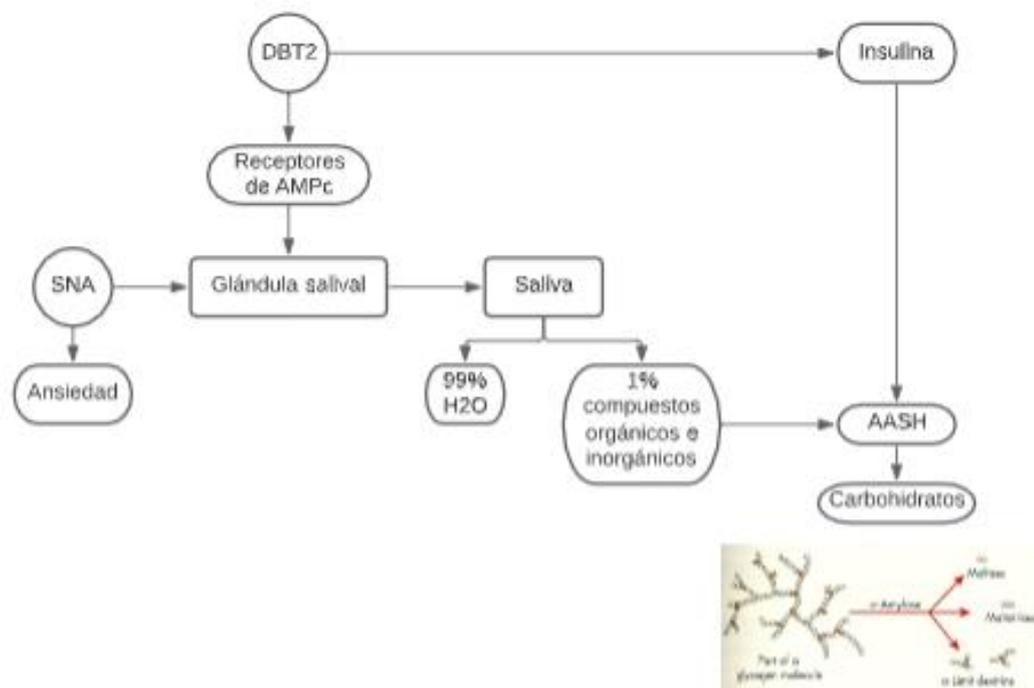


Gráfico 1: fisiopatología de la DBT2 y AASH.

## 2.2.4 Diagnóstico de DMT2

El diagnóstico inicial de un paciente con diabetes se realiza mediante una adecuada historia clínica, con la cual se procurará establecer los factores de riesgo modificables, no modificables y el inicio de los síntomas que se vinculan con la enfermedad como: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso; aunque pueden haber

casos en que los pacientes sean asintomáticos. Se pueden realizar diversos exámenes de laboratorio (perfil lipídico, enzimas hepáticas, albuminuria, creatinina sérica) con la finalidad de evaluar el estado general del paciente y descartar otras enfermedades con las cuales se debe realizar el diagnóstico diferencial(52).

Los exámenes que se pueden realizar los pacientes para un adecuado cribado de diabetes son: glucosa plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L), tiene una E 95% y S 50%, para que sea considerada como estado de ayuno deben haber pasado aproximadamente 8 horas de la última ingesta de alimentos; hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $>6.5$ , E 79% S 44%; prueba de tolerancia a la glucosa oral  $>200$  mg/dL (11.1 mmol/L), esta prueba se toma la muestra 2 horas luego de haber ingerido una carga de 75gr de glucosa por vía oral, es empleada como cribado en pacientes embarazadas. Para realizar el diagnóstico se requiere que sea positivo una o más de las tres pruebas, las cuales deben ser repetidas al otro día con una diferente muestra de sangre, para así confirmar el diagnóstico de la enfermedad(53).

Otra prueba que se realiza es la toma de glucosa plasmática al azar o casual, siendo un valor de  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) considerado como diagnóstico de DMT2, siempre y cuando el paciente presente síntomas típicos de la enfermedad; al igual que las otras pruebas, se debe repetir el test en otro día para confirmar el resultado. También se usa la toma de glucosa sanguínea, ya sea en un laboratorio o mediante las pruebas de glucosa por punción digital. Todas las pruebas ayudarán a categorizar a los pacientes en 3 grandes grupos: normales, prediabetes, diabetes; esto se realiza en base a los valores obtenidos en las pruebas efectuadas(52).

Los pacientes con DMT2 tienen riesgo de padecer complicaciones microvasculares y macrovasculares. En aquellos en quienes la glucosa plasmática en ayunas se encuentra por encima de los valores estándar, se considera que tienen mayor riesgo de presentar complicaciones macrovasculares (ACV, IAM, enfermedad vascular periférica, etc) pero no microvasculares (neuropatía, retinopatía, nefropatía). Existe una alta correlación entre HbA1c y el desarrollo de retinopatía, la ventaja de esta prueba

consiste en que la toma no requiere esperar alguna condición en particular para realizar su medición; a diferencia de las demás pruebas(54).

La glucosa en orina es una prueba que no se realiza como cribado debido a su baja sensibilidad para detectar DMT2, es por eso que los pacientes que presentan glucosuria deben confirmar el diagnóstico de diabetes mediante una prueba en sangre. Hay otras pruebas a las que se someten los pacientes con diabetes para diagnosticar la presencia de posibles complicaciones, los cuales se deben hacer de rutina a partir del diagnóstico establecido. Dentro de las pruebas de rutina tenemos: toma de presión arterial, examen físico del pie y fondo de ojo, este último es recomendado hacerlo una vez al año o dependerá del criterio del médico en base a las necesidades del paciente(54).

La toma de presión arterial es de gran utilidad para diagnosticar hipertensión de forma temprana, las tomas deben hacerse de forma seriada y en varios días para establecer el diagnóstico. Al examinar el pie se debe detectar alteraciones en las uñas, formación de callos, presencia de hongos o alteraciones en las estructuras anatómicas del pie como: piel (eritema, fisuras, inflamación), hueso (deformidades, problemas al caminar, dolor articular), vascular (claudicación, pulsos, rubor); siempre se debe descartar neuropatía (test de monofilamento) o vasculopatía, con la finalidad de evitar futuras amputaciones en los miembros. También se debe educar al paciente sobre las medidas preventivas y de cuidado de su pie en casa, por ejemplo: los pacientes no deben andar sin calzado, chequearse los pies a diario, medir la temperatura del agua previa a sumergir los pies, entre otros aspectos (54).

A lo mencionado previamente se agrega la medición anual de lípidos en ayuna y la proporción albúmina-creatinina en orina, en la cual se mide los niveles de proteína, ya que estos son indicadores de nefropatía diabética. Se puede emplear tiras reactivas de orina, pero éstas solamente detectan valores de proteínas entre 300 - 500 mg/día; por lo tanto para detectar microalbuminuria (30 - 300 mg/día) se deben realizar pruebas específicas de albúmina en la muestra. En pacientes mayores a 50 años y sedentarios hay que tomar un electrocardiograma, en conjunto con toma de presión arterial en cada

visita. El efectuar todos estos controles de forma exhaustiva reduce la incidencia de complicaciones como IAM, amputación de extremidades o enfermedad renal crónica terminal(53).

### **2.2.5 Control de la glicemia en pacientes con DMT2**

El control de la glicemia se realiza mediante las mediciones seriadas de HbA1c. Este biomarcador se mide cada 3 meses y si el resultado no está dentro de los límites objetivos ( $\leq 7.0$  % en adultos,  $< 8\%$  en adultos mayores,  $< 6\%$  en embarazadas y DMT1), se debe hacer un cambio de la medicación del paciente y se repite la prueba a los 3 meses; pero si el valor obtenido se encuentra dentro de los valores objetivos, la prueba se repite a los 6 meses y se mantiene la terapéutica establecida previamente. El mantener los niveles objetivos de HbA1c permite disminuir la frecuencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía(55).

Por cada 1% de HbA1c que disminuya, mejora la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo existe mayor riesgo de hipoglicemia severa asociado a la terapia intensiva. Acorde con la guía ADA 2019, el objetivo de los pacientes con diabetes es alcanzar una glicemia cercana a los valores normales y una HbA1c  $< 7\%$ . Cuando los valores obtenidos mediante estos exámenes son elevados, aparte de realizar cambios en la medicación se debe solicitar al paciente que modifique su estilo de vida, se debe intervenir en la dieta, actividad física y el peso(17).

### **2.2.6 Complicaciones de la DMT2**

Los pacientes con DMT2 tienen complicaciones a lo largo de la enfermedad, en la cual se afectan los grandes y pequeños vasos. Las afectaciones microangiopáticas o microvasculares son: nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética; la aparición de estas alteraciones son: hipertensión, obesidad, dislipidemia y el tabaquismo. De las 3 complicaciones la más común es la nefropatía diabética, aproximadamente entre un 30

- 40% de los pacientes desarrollan esta alteración vascular y en la mayoría de los casos progresan a enfermedad renal crónica y terminal(40).

La neuropatía diabética afecta el 50% de los pacientes y constituye una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad. Usualmente los pacientes presentan polineuropatía distal, simétrica y progresiva; se acompaña de síntomas como parestesias, entumecimiento y dificultad para mantener el equilibrio. Hay una alta asociación entre neuropatía y susceptibilidad a tener fracturas del pie o tobillo, ulceraciones y amputaciones de las extremidades inferiores. La causa es multifactorial pero se propone que tanto los cambios metabólicos como los neurovegetativos producen el daño directo en el tejido neuronal, a esto se suman las alteraciones en el suministro vascular(55).

Los pacientes con DMT2 tienen 3 veces más probabilidad de desarrollar alteraciones macrovasculares como enfermedad arterial periférica y alrededor del 50% puede llegar a sufrir un infarto agudo del miocardio, un accidente cerebrovascular o incluso insuficiencia cardíaca congestiva(56).

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1 Tipo de estudio:**

El presente estudio es no experimental (observacional), transversal, retrolectivo, prolectivo y prospectivo.

#### **3.2 Localización:**

El proceso de investigación se llevó a cabo en el Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) del Norte de Guayaquil en los Ceibos, ubicado en la avenida del Bombero, Guayaquil 090615. El complejo hospitalario cuenta con una consulta externa de 131 consultorios para 37 especialidades, además tiene quirófanos, salas de parto, cuidados intensivos y emergencia; con un total de 600 camas (450 hospitalización y el resto distribuidas entre las otras áreas de atención), 19 quirófanos y 1.878 funcionarios aproximadamente.

#### **3.3 Universo y muestra:**

##### **3.3.1 Población de estudio:**

Pacientes con DMT2 atendidos por el servicio de endocrinología en consulta externa del IESS los Ceibos en el periodo 2019.

### **3.3.2 Muestra:**

100 pacientes diagnosticados con DMT2 del hospital IESS los Ceibos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Cabe recalcar que para obtener la muestra se realizó un muestreo por conveniencia.

### **3.4 Criterios de inclusión y exclusión de la muestra:**

#### **3.4.1 Criterios de inclusión:**

- Pacientes diagnosticados con DMT2
- Pacientes con controles de hemoglobina glicosilada con un máximo de 3 meses de haberse realizado el examen.
- Pacientes que hayan expresado aceptación del estudio mediante la firma del consentimiento informado.

#### **3.4.2 Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1
- Pacientes que consumen de forma habitual alcohol
- Pacientes con diagnóstico de parotiditis o síndrome de Sjogren
- Presencia de comorbilidades como enfermedad pancreática (pancreatitis), enfermedades en la vesícula biliar o gastrointestinales.
- Toma de muestras insuficientes o de mala calidad

### **3.5 Recursos humanos:**

En el presente estudio se requirió de la participación de la M.Sc. Magdalena Aray (tutora), Juan Murillo (autor de la tesis).

### **3.6 Recursos materiales:**

Para la tomas de las muestras se requirió de 2 kit a-amilasa monlabtest (\$146,28), 1 control normal y 1 control patológico (\$50), una caja de guantes, bata de laboratorio, mascarillas, gorros, recipientes para recolección de las muestras (\$24), 1 contenedor para los desechos biológicos, toallas de limpieza, enjuague bucal. En cuanto al registro y procesamiento de los resultados se utilizará: una computadora portátil, internet, hojas de papel, esferos y excel, con la finalidad de efectuar los análisis estadísticos, confección de tablas y gráficos. A esto se suman los costos de los documentos membretados que se emitirán a las autoridades de la universidad, con la finalidad de continuar con el proceso de aprobación final de la tesis.

### **3.7 Procedimiento:**

El trabajo de investigación fue aprobado por el consejo directivo de la UEES, para lo cual se procedió a solicitar el permiso del subdirector de docencia del hospital IESS Ceibos, quien tras firmar la petición emitida; permitió acceder a historias clínicas de los pacientes y al mismo tiempo usar las instalaciones de este centro de salud. Posterior a ello, se obtuvo una muestra de estudio de la población de los pacientes con DMT2. Luego se corroboró quienes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Una vez realizado esto, se les comunicó acerca del estudio y se preguntó si ellos deseaban formar parte del mismo, lo cual se constató por medio de su aceptación al firmar el consentimiento informado.

Se tomaron las muestras de saliva de los pacientes que firmaron el consentimiento informado, a quienes se les explicó el método de salivación espontánea, el cual consiste en solicitarle al paciente que expectore por 5 minutos en un contenedor de orina. Luego el envase con la saliva del paciente fue rotulado (código numérico) y conservado en un contenedor a 5C para su ulterior traslado a la UEES y análisis, manteniendo la cadena de frío hasta realizar la prueba de amilasa salival en el laboratorio de la universidad. Posteriormente se les realizó una encuesta sobre ansiedad (HADS) y el valor obtenido se tabuló en una hoja de excel.

Dentro del laboratorio de bioquímica de la UEES, se sacó las muestras del contenedor y siguiendo las instrucciones del fabricante del reactivo de amilasa salival, se procedió a realizar la medición de la enzima mediante un método enzimático de punto final. Los resultados se validaron mediante el uso de un control sano y patológico, cumpliendo en todo este proceso con las normas de bioseguridad. Una vez culminado el análisis, las muestras fueron desechadas y los resultados se registraron en una hoja de Excel. Además se registraron los valores de HbA1c, IMC, complicaciones micro y macrovasculares, a partir de las historias clínicas de los pacientes almacenadas en el sistema operativa AS400 del hospital IESS Ceibos.

Los valores obtenidos, tanto de amilasa salival, HbA1c, IMC, valor de escala de ansiedad, complicaciones micro y macrovasculares, se registraron en una sola hoja de Excel y se analizaron empleando estadística de tipo descriptiva.

### **3.8 Análisis de datos:**

Los resultados obtenidos de las pruebas de laboratorio de la amilasa salival de los pacientes con DMT2 se registraron en una tabla de Microsoft Excel, luego se empleó el programa SPSS versión 21 para su ulterior análisis. Se realizó el análisis de los datos mediante estadística de tipo descriptiva, para demostrar la frecuencia de los pacientes con DMT2 se usó frecuencias, porcentajes y media; a partir de los cuales se realizó gráficos y tablas. Para comprobar la asociación entre amilasa salival y el mal control de la glicemia, el IMC y tiempo de evolución de los pacientes con DMT2 se usó chi cuadrado.

### **3.9 Operacionalización de las variables:**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Dimensión</b>	<b>Indicador</b>	<b>Nivel medición</b>	<b>Estadística</b>	<b>Tipo de variable</b>

Diabetes mellitus tipo 2	Pacientes que indican que un facultativo diagnosticó de diabetes mellitus tipo 2 y o toma medicación hipoglucemiante ante	Pacientes que indican que un facultativo diagnosticó de diabetes mellitus tipo 2 y o toma medicación hipoglucemiante del hospital IESS Ceibos	Si: 1 No: 2	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa nominal
Pobre control glicémico	Medición de HbA1c realizada en pacientes con DMT2 cada 3 meses para determinar su estado glicémico promedio; cuyo valor objetivo es 7%	Valores de HbA1c $\geq$ 7% en pacientes con DMT2 del hospital IESS Ceibos	Si: 1 No: 2	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje Chi cuadrado	Cualitativa nominal
Nivel de	La AASH es	La AASH es	Baja	Muestra de	Frecuencia	Cualitativa ordinal

Amilasa salival	una enzima que degrada los carbohidratos complejos como el almidón.	una enzima que degrada los carbohidratos complejos como el almidón en pacientes adultos con DMT2 del hospital IESS Ceibos	concentración (< 50,67 UI):1  Media concentración (66,74 ± 16,07 UI) : 2  Alta concentración (valor >82,81 UI): 3	saliva analizadas mediante el kit de amilasa monlabtest.	Porcentaje Chi cuadrado	
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer con DMT2 del hospital IESS Ceibos	Masculino: 1 Femenino: 2	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje	Cualitativo nominal
Evolución de la enfermedad	Periodo transcurrido desde que se da el diagnóstico definitivo de una	Periodo transcurrido desde que se da el diagnóstico definitivo hasta la	Menor 10 años: 1 Mayor a 10 años: 2	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje Chi cuadrado	Cualitativo ordinal

	enfermedad	fecha de revisión de las historias clínicas de los pacientes con DMT2 del hospital IESS Ceibos				
IMC	Es una medida que asocia el peso de una persona con su talla o estatura y permite comprobar si tiene un peso saludable	Es una medida que asocia el peso con la talla y permite comprobar si el paciente con DMT2 del hospital IESS Ceibos tiene un peso saludable	Bajo peso: <18,5 Normal: 18,5 - 24,99 Sobrepeso : 25 - 29,99 Obesidad leve: 30 - 34,99 Obesidad moderada 35 - 39,99 Obesidad mórbida >= 40	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje Chi cuadrado	Cualitativo ordinal
Ansiedad	Estado mental que se caracteriza por una	Estado mental que se caracteriza por una gran	0: ninguna 1: leve 2: moderada 3: grave	Escala de ansiedad de Hamilton	Frecuencia Porcentaje Chi cuadrado	Cualitativo nominal

	gran inquietud, una intensa excitación y una extrema inseguridad.	inquietud, una intensa excitación y una extrema inseguridad de los pacientes con DMT2 del hospital IESS Ceibos	4: muy incapacitante			
Complicaciones microvasculares	Pacientes en quienes un facultativo indicó que tenían una alteración de los pequeños vasos sanguíneos	Pacientes en quienes un facultativo indicó que tenían una alteración de los pequeños vasos sanguíneos de los pacientes con DBT2 del hospital IESS Ceibos	Nefropatía: 1 Retinopatía: 2 Neuropatía: 3	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje Chi cuadrado	Cualitativo nominal
Complicaciones macrovasculares	Pacientes en quienes un facultativo indicó que tenían una	Pacientes en quienes un facultativo indicó que tenían una alteración de	Enfermedad arterial periférica: 1 Infarto agudo del	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje Chi cuadrado	Cualitativo nominal

	alteración de los grandes vasos sanguíneos	los grandes vasos sanguíneos de los pacientes con DBT2 del hospital IESS Ceibos	miocardio: 2 Accidente cerebrovascular: 3 Pie diabético: 4			
--	--	---	--	--	--	--

### 3.10 Limitaciones

La principal limitación del estudio es la prueba empleada para la medición de la concentración de amilasa salival, dado que no es la prueba más óptima para realizar este tipo de investigación; sin embargo es válida emplearla dado que ha sido utilizada en otras investigaciones de similares características y se realizará pruebas en un grupo control para verificación del proceso de análisis con el reactivo.

### 3.11 Aspectos éticos

Para proceder con la realización de esta investigación se emitieron cartas de aceptación de la tesis al decano de la facultad de Medicina Enrique Ortega Moreira, luego se procederá a solicitar permiso al director de docencia del hospital IESS Ceibos para acceder a las historias clínicas de los pacientes y tomar las muestras de saliva de los pacientes con DBT2.

Cabe destacar que los pacientes deberán expresar su aceptación a participar mediante la firma del consentimiento informado y los datos obtenidos se conservarán de forma confidencial, ya que su función tendrá fines investigativos, en donde se contemplaron los siguientes principios éticos: consentimiento informado escrito, no maleficencia (se realizarán pruebas de laboratorio aplicando las normas de bioseguridad

para evitar perjudicar la salud del paciente), autonomía (participarán pacientes que acepten voluntariamente a formar parte del estudio) y confidencialidad (se mantendrá la privacidad y el anonimato de los pacientes).

### **3.12 Aspectos legales**

Ley orgánica de la salud: del derecho a la salud y protección

Art. 2.- Todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud para la ejecución de las actividades relacionadas con la salud, se sujetarán a las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y las normas establecidas por la autoridad sanitaria nacional.

Ley orgánica de la salud: de la autoridad sanitaria nacional. Sus competencias y responsabilidades

Art. 6.- Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública:

1. Diseñar e implementar programas de atención integral y de calidad a las personas durante todas las etapas de la vida y de acuerdo con sus condiciones particulares.

Ley orgánica de la salud: de la salud sexual y reproductiva

Art. 21.- El Estado reconoce a la mortalidad materna, al embarazo en adolescentes y al aborto en condiciones de riesgo como problemas de salud pública; y, garantiza el acceso a los servicios públicos de salud sin costo para las usuarias de conformidad con lo que dispone la Ley de Maternidad Gratuita y Atención a la Infancia.

Los problemas de salud pública requieren de una atención integral, que incluya la prevención de las situaciones de riesgo y abarque soluciones de orden educativo, sanitario, social, psicológico, ético y moral, privilegiando el derecho a la vida garantizado por la Constitución.

## **CAPÍTULO IV**

### **ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

#### **4.1 Análisis y discusión de los datos.**

La diabetes es una enfermedad tanto genética como clínicamente heterogénea, la cual se basa en intolerancia a los carbohidratos. El presente estudio fue realizado con la finalidad de determinar si la amilasa salival constituye un factor importante en la patogenia de la diabetes y factores asociados a la misma como: IMC, ansiedad, complicaciones micro y macrovasculares; para poder así emplearla como un biomarcador para el monitoreo no invasivo de los pacientes.

El objetivo general de la investigación corresponde en establecer la asociación entre la concentración de la amilasa salival y el pobre control glicémico en pacientes con DMT2 del Hospital IESS Ceibos en el periodo 2019. La amilasa es una enzima que constituye uno de los principales componentes que se secretan en la saliva, cuya función consiste en descomponer hidratos de carbono complejos en otros más simples, por lo cual se estima que podría asociarse con los niveles de glucosa en sangre en aquellos pacientes que aún no desarrollan intolerancia a los carbohidratos(57).

En la presente investigación no se encontró asociación entre concentración de amilasa salival y el pobre control glicémico de los pacientes con DBT2 ( $p=0,9465$ ) (tabla 1). Courten et al obtuvieron resultados similares, en cuyo estudio no se encontró asociación entre las copias del gen MYCA1 (gen de amilasa salival) y los valores de glicemia en ayuno y postprandial de los pacientes con DMT2(58). Esto puede ser explicado debido a que los pacientes con ingesta crónica y alta de carbohidratos tienden a presentar niveles elevados de HbA1c, con lo cual se produce como mecanismo compensatorio una disminución de los niveles de amilasa salival para reducir los picos de hiperglicemia post ingesta de alimentos; alterando así la relación inversa que puede existir entre las variables analizadas(58).

*Tabla 1. Tabla de chi cuadrado amilasa salival vs HbA1c*

	HbA1c alta	HbA1C normal	TOTAL
Amilasa baja	0,0023	0,0037	0,0059
Amilasa media	0,0095	0,0155	0,0250
Amilasa alta	0,0300	0,0490	0,0790
TOTAL	0,0418	0,0682	0,1100
	0,6200	0,3800	
chi prueba=	0,1100		
p	0,9465		

Cabe recalcar que no se han realizado estudios de asociación entre las variables medidas en esta investigación, sin embargo; Naseri R, et al determinó que los niveles de amilasa salival son menores en pacientes con DMT2 (44%) y en quienes sus valores de glicemia no se encuentran dentro de sus rangos objetivos, resultado que es comparable a los obtenidos en el presente estudio, dado que el 35% (n= 35) de los pacientes presentaron las mismas características, lo cual se debe a las alteraciones hormonales (relación inversa entre la insulina y amilasa salival) y metabólicas de la DMT2(6). (Ver anexo 1).

El primer objetivo específico es identificar la frecuencia de los pacientes con DMT2 atendidos en el área de consulta externa de endocrinología. La DMT2 constituye una de las enfermedades metabólicas con mayor prevalencia a nivel mundial y por consiguiente es alto el flujo de pacientes que acuden a la consulta externa por dicha patología(60). En el 2019 se atendieron un total de 16,394 casos de DMT2 en el área de consulta externa de endocrinología del hospital IESS Ceibos entre los meses de enero a agosto.

Consulta externa endocrinología hospital IESS Ceibos

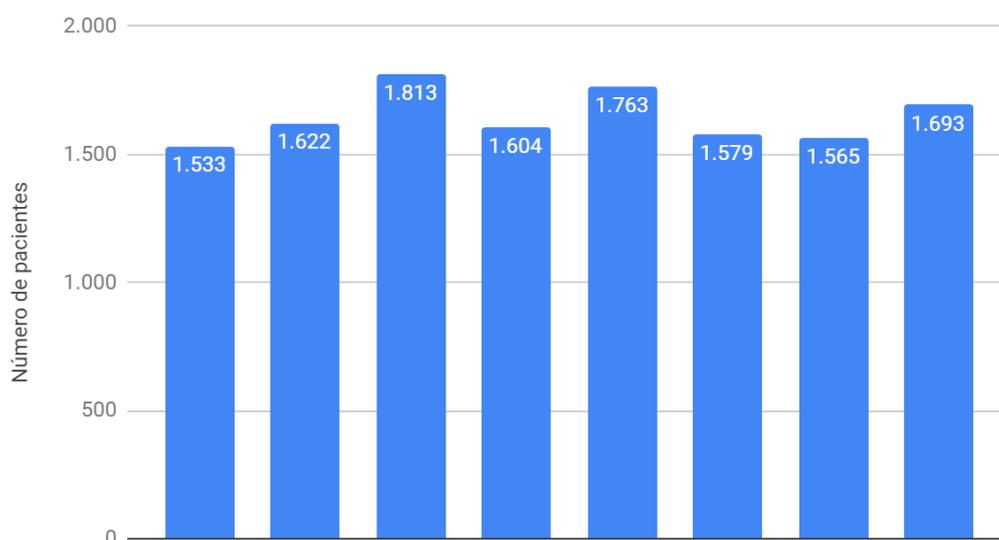


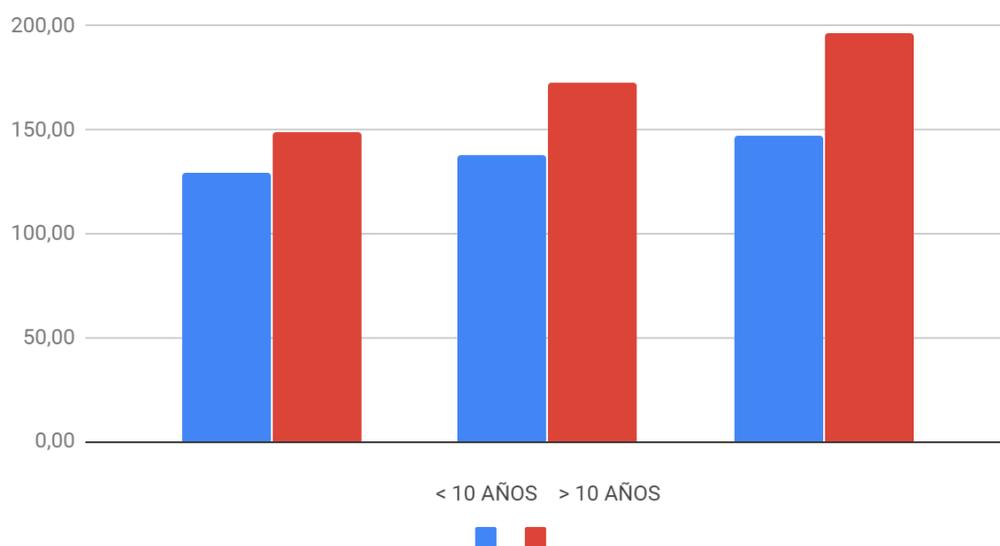
Gráfico II: Frecuencia de pacientes con DBT2

El segundo objetivo específico consiste en medir la concentración de amilasa salival de los pacientes con DMT2. El valor medio de AASH de los pacientes estudiados fue  $66,74 \pm 16,07$  UI/L. Los valores de referencia de amilasa salival presentan una alta variabilidad en los estudios realizados, dado que en Egipto, Sabah E. Abd-Elraheem, et al. publicaron un estudio transversal en donde el nivel de amilasa salival fue  $2164.3 \pm 578.2$  U/l (2); en India, Amit Ladgotra et obtuvo valores promedio de  $1671.42 \pm 569.86$  mg/dl (3); por su parte Satish et al obtuvo un valor de  $239.10 \pm 12.28$  UI/L(8). En Japón, Higuchi et al obtuvieron valores de  $100 \pm 48$  U/l (70).

La variabilidad en los valores se debe a que la actividad de las enzimas puede verse afectada por diversos factores tanto internos (expresión genética) o externos (factores ambientales tales como temperatura, pH, contaminación cruzada, etc)(61). A su vez, la secreción de la AASH se altera debido a la estimulación de los receptores de AMP cíclico localizados en las glándulas salivales; se ha podido determinar que en pacientes con DMT2 hay una mayor expresión de estos receptores y por consiguiente el nivel de amilasa en saliva varía en virtud de la activación de tales receptores(8).

Al comparar los valores de amilasa con respecto a los años de evolución de la enfermedad se observó que habían diferencias en las concentraciones de la enzima, dando valores de  $137,95 \pm 9$  UI/L en pacientes con  $< 10$  años de evolución y  $172,90 \pm 24,05$  UI/L  $> 10$  años (gráfico 2); es decir hay diferencia de los valores de amilasa conforme aumentan los años de evolución de la enfermedad. Esto puede deberse a que conforme pasan los años aumenta la actividad de los receptores de AMP cíclico en las glándulas salivales y los niveles de insulina tiende a decaer(8).

### Valores altos de AASH

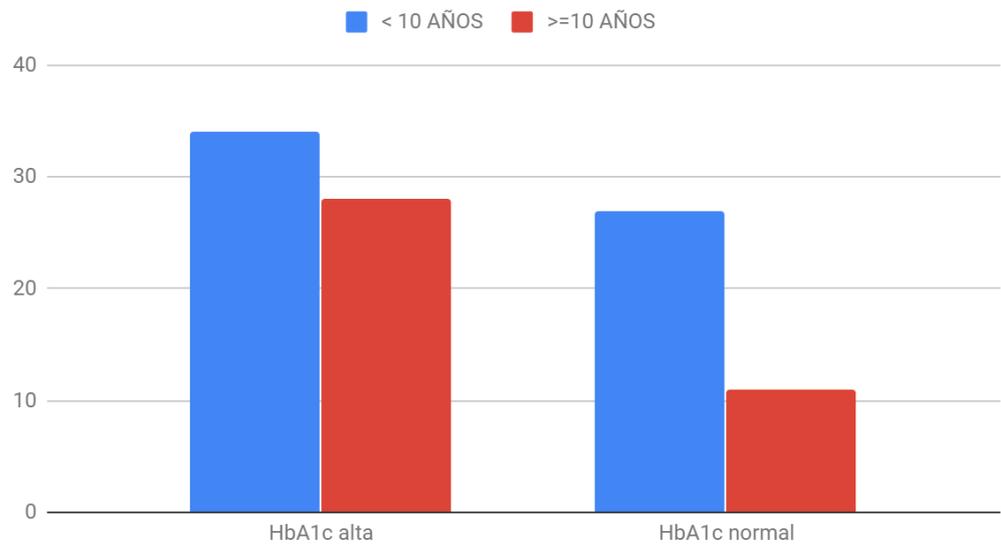


*Gráfico III: valores de AASH según la evolución de la enfermedad*

El tercer objetivo específico corresponde a determinar el control glicémico de los pacientes con DMT2 basado en los valores de HbA1c. El grupo de pacientes con <10 años de evolución de la enfermedad corresponden a 61 pacientes, de los cuales 34 mantuvieron una HbA1c alta; con un valor promedio de 7,59%, y el resto de pacientes de este grupo (n= 27) tuvieron valores normales (HbA1c 6.17%).

El grupo de pacientes con evolución de la enfermedad igual o mayor a los 10 años corresponde a 39 pacientes, se obtuvo resultado de HbA1c alta en 28 de ellos, con un valor promedio de 8,92%, y 11 mantuvieron su HbA1c dentro de parámetros normales (6.39%). Esto podría deberse a una falta de apoyo social a los pacientes al inicio de su enfermedad e incluso al poco conocimiento sobre las consecuencias de la misma, lo cual puede verse reflejado en un mal manejo de los niveles de glicemia a través de los valores de HbA1c(62).

### HbA1c y evolución de la enfermedad



*Gráfico IV: Frecuencia de pacientes con HbA1c alta y normal según su evolución*

El cuarto objetivo específico busca asociar la concentración de amilasa salival y el IMC, evolución de la enfermedad, ansiedad, complicaciones macro y microvasculares de los pacientes con DMT2.

Se observó que no hay asociación entre concentración de amilasa salival y el IMC; sin embargo el 56,25% de los pacientes con sobrepeso (n=47), obesidad leve (n = 24), moderada (n = 5) y mórbida (n = 5); tuvieron niveles de amilasa bajos. Resultados comparables a los obtenidos por Arredouani et al, Mejía et al, Elder et al y Atkinson; quienes concluyeron que los bajos niveles de amilasa salival producen alteraciones metabólicas como obesidad, debido a que en pacientes con DMT2 presentan resistencia a la insulina con lo cual se produce una disminución de los niveles de AASH. Al mismo tiempo, esta condición conlleva a un aumento de la dependencia metabólica a ácidos grasos por medio de la oxidación  $\beta$  y reducción de la captación de glucosa celular, con el consiguiente desvío de acetyl-CoA hacia la cetogénesis(63)(64)(65).

Tabla 2. Valores de amilasa salival e IMC

	Bajo peso	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad leve	Obesidad moderada	Obesidad mórbida
<b>Amilasa baja</b>	0,000	0,004	0,066	0,488	0,229	0,026
<b>Amilasa media</b>	0,000	0,036	0,684	0,310	1,100	0,016
<b>Amilasa alta</b>	0,000	0,082	0,174	0,310	3,282	0,016
<b>TOTAL</b>	0,000	0,122	0,924	1,108	4,610	0,058
chi prueba=	6,823					
p	0,999					

Tabla 2.1 Frecuencia de pacientes con amilasa salival vs IMC

Observado	Bajo peso	Normopeso	Sobre peso	Obesidad leve	Obesidad moderada	Obesidad mórbida	TOT AL
<b>Amilasa baja</b>	0	11	25	16	2	2	56
<b>Amilasa media</b>	0	4	13	4	0	1	22
<b>Amilasa alta</b>	0	5	9	4	3	1	22
<b>TOTAL</b>	0	20	47	24	5	4	100

No se encontró asociación entre ansiedad y amilasa salival, lo cual está en discrepancia con los resultados obtenidos por Capranica et al y Lim et al, quienes expusieron que el valor de amilasa en saliva aumenta cuando se tiene ansiedad, dado que este estado produce un aumento de la actividad simpática con el consecuente aumento de la secreción de la enzima(67)(68). Esto no ocurre en pacientes diabéticos a pesar de tener ansiedad, ya que suelen presentar una disfunción autonómica, provocando alteración de la producción de AASH y mayor secreción de insulina y menor liberación de amilasa salival(69). Es por ello que los valores pueden tender a normalizarse en los pacientes con DMT2, a pesar de tener ansiedad.

Tabla 3. Escala HADS y valores de AASH

	Amilasa baja	Amilasa media	Amilasa alta	TOTAL
--	--------------	---------------	--------------	-------

<b>No caso</b>	0,029	0,019	0,019	0,067
<b>Dudoso</b>	0,029	0,655	0,291	0,974
<b>Caso</b>	0,154	0,560	0,015	0,729
TOTAL	0,212	1,233	0,324	1,770
chi prueba=	1,770			
p	0,778			

En cuanto a las complicaciones micro y macrovasculares, no se encontraron asociación entre las variables; lo cual podría estar asociado al mismo principio explicado previamente. El 39% (n=39) pacientes tuvieron complicaciones microvasculares y 27% (n=27) presentaron complicaciones macrovasculares.

Tabla 4. Valores de AASH vs Complicaciones microvasculares

Microvascular	Si	No	TOTAL
<b>Amilasa baja</b>	0,112	0,072	0,184
<b>Amilasa media</b>	0,433	0,277	0,709
<b>Amilasa alta</b>	0,021	0,013	0,034
TOTAL	0,565	0,361	0,927
	0,620	0,380	
chi prueba=	0,927		
p	0,629		

Tabla 5. Valores de AASH vs complicaciones macrovasculares

Macrovascular	Si	No	TOTAL
<b>Amilasa baja</b>	0,083	0,031	0,114
<b>Amilasa media</b>	0,714	0,264	0,979

<b>Amilasa alta</b>	0,149	0,055	0,204
TOTAL	0,946	0,350	1,296
chi prueba=	1,296		
p	0,523		

## CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1 Conclusiones y recomendaciones

El análisis de la amilasa salival de la muestra, no constituyó un biomarcador de la patogenia de la DMT2, dado que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables analizadas. Aproximadamente el 62% de los pacientes tuvieron HbA1c dentro del rango no objetivo, con lo cual aumenta la probabilidad de presentar complicaciones micro y macrovasculares.

No obstante, se observó que los pacientes con más años de evolución presentaron valores mayores de amilasa en saliva ( $137,95 \pm 9$  UI/L < 10 años;  $172,90 \pm 24,05$  UI/L > 10 años) y a su vez los valores de HbA1c fueron mayores durante los primeros 10 años, por lo tanto se recomienda realizar un estudio en el cual se analice más variables como: valores de insulina e índice HOMA, que permitan determinar la relación de la insulina con respecto a los valores de la amilasa salival.

También se sugiere realizar un estudio en el cual se abarque más población y se emplee como método de medición un kit de ELISA para la medición de amilasa salival, cuyo costo a pesar de ser elevado permitirá determinar de forma más exacta las unidades de AASH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kaczor-Urbanowicz KE, Martin Carreras-Presas C, Aro K, Tu M, Garcia-Godoy F, Wong DT. Saliva diagnostics - Current views and directions. *Exp Biol Med* Maywood NJ. 2017;242(5):459-72.
2. Abd-Elraheem SE, El Saeed AM, Mansour HH. Salivary changes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*. diciembre de 2017;11 Suppl 2:S637-41.
3. Ladgotra A, Verma P, Raj SS. Estimation of Salivary and Serum Biomarkers in Diabetic and Non Diabetic Patients - A Comparative Study. *J Clin Diagn Res JCDR*. junio de 2016;10(6):ZC56-61.
4. Abhinaya CM. NON INVASIVE ESTIMATION OF SALIVARY GLUCOSE,

SALIVARY AMYLASE, SALIVARY PROTEIN AND SALIVARY PH IN DIABETIC AND NON-DIABETIC PATIENTS - A CASE CONTROL STUDY. *ejbps*. 2018;5(5):587-92.

5. Raida Noori Hamid. *MJB Journal: Diagnosis of Early Diabetic by The Uses of Salivary Amylase as a Detector in Al Suleimania Province at Shaheed Shawkat Hospital. Medical Journal of Babylon*. 2016;13(3):1-6.
6. Naseri R, Mozaffari HR, Ramezani M, Sadeghi M. Effect of diabetes mellitus type 2 on salivary glucose, immunoglobulin A, total protein, and amylase levels in adults: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2018;23:89.
7. Lima-Aragão MVV, de Oliveira-Junior J de J, Maciel MCG, Silva LA, do Nascimento FRF, Guerra RNM. Salivary profile in diabetic patients: biochemical and immunological evaluation. *BMC Res Notes*. 16 de febrero de 2016;9:103.
8. Satish B, Kumar P, Avanti S, Singh S. Salivary Amylase as Potential Biochemical Marker in Diabetes Mellitus. *Int J Recent Surg Med Sci*. 2016;2(1):4.
9. Ahari UZ, Falsafi P, Pournalibaba F, Eslami H, Maleki S, Pakdel F. Comparison of Salivary Alpha Amylase and Peroxidase Levels in Women with GDM and Non-Diabetic Pregnant Women. *Biomed Pharmacol J*. 21 de agosto de 2016;9(2):499-506.
10. Ponce JO, Rodríguez Vigay N, Juárez RP. Inhibición de la  $\alpha$ -amilasa por medio de extractos de plantas medicinales como tratamiento complementario/alternativo de la diabetes y la caries. 2018;55:41-5.
11. OMS. Diabetes [Internet]. *Diabetes*. 2018 [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
12. INEC IN de E y. Diabetes, segunda causa de muerte después de las enfermedades isquémicas del corazón [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. 2017 [citado 8 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/diabetes-segunda-causa-de-muerte-despues-de-las-enfermedades-isquemicas-del-corazon/>
13. MSP. Día Mundial de la Diabetes: MSP ejecuta acciones para reducir su incidencia y complicaciones – Ministerio de Salud Pública [Internet]. *Día Mundial de la Diabetes: MSP ejecuta acciones para reducir su incidencia y complicaciones*. 2018

- [citado 8 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/dia-mundial-de-la-diabetes-msp-ejecuta-acciones-para-reducir-su-incidencia-y-complicaciones/>
14. MSP. Se estima que el costo de un paciente con diabetes con complicaciones asciende a 22 mil dólares anuales [Internet]. 2018 [citado 8 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.ec/secciones/salud-publica/-cu-nto-cuesta-la-atenci-n-de-los-pacientes-con-diabetes-tipo-2--91250>
  15. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):546-51.
  16. Céspedes MCB, Yardany RM, Ruiz MÁ, Masmela KM, Parada YA, Peña CA, et al. Complicaciones Agudas de la Diabetes Mellitus, Visión Práctica para el Médico en Urgencias: Cetoacidosis Diabética, Estado Hiperosmolar e Hipoglucemia. *Rev Cuarzo.* 2018;24(2):27-43.
  17. ADA. Guía ADA del 2019 [Internet]. 2019 [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.grupoctd.com/noticias/noticia/47>
  18. Malathi L, Masthan KMK, Balachander N, Babu NA, Rajesh E. Estimation of salivary amylase in diabetic patients and saliva as a diagnostic tool in early diabetic patients. *J Clin Diagn Res JCDR.* noviembre de 2013;7(11):2634-6.
  19. MSP. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2017 p. 38.
  20. Carbone Z, Haydee CN, Mercedes M, Elena S. LA SALIVA: UNA MIRADA HACIA EL DIAGNÓSTICO. *RAAO.* 2016;4(2):5.
  21. Pablo Juárez R, Domínguez Machado S, Romero MA. Fisiología y significación clínica de los complejos proteicos salivales. *Rev Estomatológica Hered.* julio de 2016;26(3):179-83.
  22. Angulo GB, Sánchez EAH. Utilidad de las muestras de saliva en el diagnóstico por el laboratorio. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2016;63(1):6.
  23. Elder PJD, Ramsden DB, Burnett D, Weickert MO, Barber TM. Human amylase gene copy number variation as a determinant of metabolic state. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 4 de julio de 2018;13(4):193-205.
  24. Tiwari S, Srivastava R, Singh C, Shukla K, Singh R, Singh P, et al. AMYLASES: AN OVERVIEW WITH SPECIAL REFERENCE TO ALPHA AMYLASE. 2015;4:16.
  25. John A. Williams. Amylase. Vol. 1. 2017. p. 1-8.

26. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol.* 1 de junio de 2015;60(6):863-74.
27. Lynge Pedersen AM, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent.* enero de 2019;80 Suppl 1:S3-12.
28. Chojnowska S, Baran T, Wilińska I, Sienicka P, Cabaj-Wiater I, Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. *Adv Med Sci.* marzo de 2018;63(1):185-91.
29. Carpenter D, Dhar S, Mitchell LM, Fu B, Tyson J, Shwan NAA, et al. Obesity, starch digestion and amylase: association between copy number variants at human salivary (AMY1) and pancreatic (AMY2) amylase genes. *Hum Mol Genet.* 15 de junio de 2015;24(12):3472-80.
30. Ittichaicharoen J, Phrommintikul A, Chattipakorn N, Chattipakorn S. Reduced salivary amylase activity in metabolic syndrome patients with obesity could be improved by treatment with a dipeptidyl peptidase IV inhibitor. *Clin Oral Investig.* 1 de diciembre de 2018;22(9):3113-20.
31. He L, Xie M, Zhang H, Meng L, Zhang X. Autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome evidenced by alterations of salivary alpha-amylase secretion. *Neuro Endocrinol Lett.* 2018;39(2):125-9.
32. Korkmaz T, Bicer YO, Serin E, Seyhan S, Sanal SK. Salivary  $\alpha$ -amylase levels in vertigo: Can it be an autonomic dysfunction? *Ear Nose Throat J.* septiembre de 2018;97(9):278-82.
33. Hansen CS, Færch K, Jørgensen ME, Malik M, Witte DR, Brunner EJ, et al. Heart Rate, Autonomic Function, and Future Changes in Glucose Metabolism in Individuals Without Diabetes: The Whitehall II Cohort Study. *Diabetes Care.* mayo de 2019;42(5):867-74.
34. Trueba AF, Mizrachi D, Auchus RJ, Vogel PD, Ritz T. Effects of psychosocial stress on the pattern of salivary protein release. *Physiol Behav.* 1 de febrero de 2012;105(3):841-9.
35. Liu J, Duan Y. Saliva: a potential media for disease diagnostics and monitoring. *Oral Oncol.* julio de 2012;48(7):569-77.
36. Martín M, Martín MT, Pinto Cañón G. Reactivo de Lugol: Historia de su descubrimiento y aplicaciones didácticas. *Educ Quím.* 2013;24:31-6.

37. Sánchez PT, de Lamo M, Sánchez JM, Salvador A, Hidalgo V, Peiró G, et al. DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES SALIVARES DE LA ALFA-AMILASA MEDIANTE ENSAYO AUTOMATIZADO CON PRUEBA COLORIMÉTRICA CINÉTICA VERSUS KIT COMERCIAL SALIMETRIC: CORRELACIÓN Y CONCORDANCIA. 2015;14.
38. Morales TR de, Gómez C, Viera N, Medina AM. Caries dental y niveles de alfa amilasa salival , IGA e IGG en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. MedULA Rev Fac Med. 2016;25(2 (julio-diciembre 2016)):99-102.
39. Bañuelos MS, Musleh A, Olson LE. Measuring Salivary Alpha-Amylase in the Undergraduate Neuroscience Laboratory. J Undergrad Neurosci Educ. 15 de noviembre de 2017;16(1):A23-7.
40. López MJB, Rodríguez YV. "EVALUACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL RENAL DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON MÁS DE TRES AÑOS DE EVOLUCIÓN, MEDIANTE LA FÓRMULA CKD-EPI [pregrado]. [Guayaquil]: UEES; 2016.
41. Hamed MS, El-Sherbeny AA, El-Din AMB. Prepubertal IGF-1 and possible relation with physical features of growth and Type 1 Diabetes Mellitus. Curr Diabetes Rev. 6 de febrero de 2019;
42. Besseling J, Kastelein JJP, Defesche JC, Hutten BA, Hovingh GK. Association Between Familial Hypercholesterolemia and Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA. 10 de marzo de 2015;313(10):1029-36.
43. Díaz Naya L, Delgado Álvarez E. Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de septiembre de 2016;12(17):935-46.
44. Sanzana G. MG, Durruty A. P. OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES MELLITUS. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de marzo de 2016;27(2):160-70.
45. Llorente Columbié Y, Miguel-Soca PE, Rivas Vázquez D, Borrego Chi Y. Factores de riesgo asociados con la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. Rev Cuba Endocrinol. agosto de 2016;27(2):0-0.
46. López Zubizarreta M, Hernández Mezquita MÁ, Miralles García JM, Barrueco Ferrero M. Tabaco y diabetes: relevancia clínica y abordaje de la deshabituación

- tabáquica en pacientes con diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 1 de abril de 2017;64(4):221-31.
47. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 1 de julio de 2015;58(1):50-60.
  48. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 1 de septiembre de 2015;73(1):181-5.
  49. David K McCulloch, MDR Paul Robertson, MD. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. 2018 [citado 16 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=pathophysiology%20diabetes&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-2-diabetes-mellitus?search=pathophysiology%20diabetes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  50. Nubiola A, Ferrer M, Remolins I. La asociación de hiperinsulinemia con riesgo cardiovascular y cáncer plantea nuevos retos en el abordaje del paciente con diabetes tipo 2, insulinoresistente. *Hipertens Riesgo Vasc.* 1 de enero de 2015;32(1):21-6.
  51. Evans J, Amigo H, Bustos P. Índice, carga glicémica y fibra dietética de los alimentos y su asociación con resistencia a la insulina en adultos chilenos. *Arch Latinoam Nutr.* diciembre de 2016;66(4):294-300.
  52. David K McCulloch, MD. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. Overview of medical care in adults with diabetes mellitus. 2018 [citado 16 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-care-in-adults-with-diabetes-mellitus?search=diabetes%20mellitus%202&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-care-in-adults-with-diabetes-mellitus?search=diabetes%20mellitus%202&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  53. Flores M, Mercedes J. PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE ACUDEN AL CENTRO DE SALUD URBANO GUASMO CENTRAL [Internet] [pregrado]. [Guayaquil]: UEES; 2016 [citado 16 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/2758>

54. David K McCulloch, MDRodney A Hayward, MD. Screening for type 2 diabetes mellitus - UpToDate [Internet]. Screening for type 2 diabetes mellitus. 2019 [citado 17 de febrero de 2019]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/screening-for-type-2-diabetes-mellitus?search=diabetes%20mellitus%20%20in%20adults&source=search\\_result&selectedTitle=10~150&usage\\_type=default&display\\_rank=10](https://www.uptodate.com/contents/screening-for-type-2-diabetes-mellitus?search=diabetes%20mellitus%20%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10)
55. Zea T, Andrés C. EFECTOS METABÓLICOS DEL BYPASS GÁSTRICO EN Y DE ROUX EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. HOSPITAL ALCÍVAR, 2012-2016 [Internet] [pregrado]. UEES; 2018 [citado 17 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/2650>
56. Gimeno Orna JA. Complicaciones macrovasculares de la diabetes. Evaluación del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos. Estrategias de prevención y tratamiento. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de septiembre de 2016;12(17):947-57.
57. Nogueira Ferrada F. Comparación de velocidad de flujo salival, pH salival y concentración de proteínas en saliva entre sujetos con diabetes mellitus tipo 2 compensados y descompensados [1]. Universidad de Chile facultad de odontología departamento de patología área de anatomía patológica; 2015.
58. Courten et al. Low Copy Number of the Salivary Amylase Gene (AMY1) Is Associated with Obesity, Dyslipidemia, and Chronic Low-Grade Inflammation but Not Insulin Sensitivity and Secretion. Diabetes. 2018;67(Supplement 1):58-LB.
59. Tiongco et al Estimation of salivary glucose, amylase, calcium, and phosphorus among non-diabetics and diabetics: Potential identification of non-invasive diagnostic markers. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2019;13(4):2601-2605.
60. Mendoza Romo M, Padrón Salas A, Cossío Torres P, Soria Orozco M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. Revista Panamericana de Salud Pública. 2017;;1-6.
61. Carpenter D, Mitchell L, Armour J. Copy number variation of human AMY1 is a minor contributor to variation in salivary amylase expression and activity. Human Genomics. 2017;11(1).
62. Arteaga Noriega A, Cogollo Jiménez R, Muñoz Monterroza D. Apoyo social y control

- metabólico en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista CUIDARTE*. 2017;8(2):1668.
63. Arredouani A, Stocchero M, Culeddu N, Moustafa J, Tichet J, Balkau B et al. Metabolomic Profile of Low-Copy Number Carriers at the Salivary  $\alpha$ -Amylase Gene Suggests a Metabolic Shift Toward Lipid-Based Energy Production. *Diabetes*. 2016;65(11):3362-3368.
  64. Mejía-Benítez M, Bonnefond A, Yengo L, Huyvaert M, Dechaume A, Peralta-Romero J et al. Beneficial effect of a high number of copies of salivary amylase AMY1 gene on obesity risk in Mexican children. *Diabetologia*. 2014;58(2):290-294.
  65. Elder P, Ramsden D, Burnett D, Weickert M, Barber T. Human amylase gene copy number variation as a determinant of metabolic state. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2018;13(4):193-205.
  66. Atkinson F, Hancock D, Petocz P, Brand-Miller J. The physiologic and phenotypic significance of variation in human amylase gene copy number. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2018;108(4):737-748.
  67. Capranica L, Condello G, Tornello F, Iona T, Chiodo S, Valenzano A et al. Salivary alpha-amylase, salivary cortisol, and anxiety during a youth taekwondo championship. *Medicine*. 2017;96(28):e7272.
  68. Lim I. Comparative analysis of the correlation between anxiety, salivary alpha amylase, cortisol levels, and athletes' performance in archery competitions. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. 2018;22(4):69-74.
  69. Williams S, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson D, Wilding J. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes Therapy*. 2019;10(6):1995-2021.
  70. Higuchi, R. (2020). Copy Number Variation of the Salivary Amylase Gene and Glucose Metabolism in Healthy Young Japanese Women. *Journal Of Clinical Medicine Research*, 12(3), 184-189. <https://doi.org/10.14740/jocmr4082>

## Anexos

Anexo 1: Tabla de frecuencia de Amilasa salival vs HbA1c

Observado	HbA1c alta	HbA1C normal	TOTAL
Amilasa baja	35	21	56
Amilasa media	14	8	22
Amilasa alta	13	9	22
TOTAL	62	38	100

## Anexo 2: Herramientas de recolección

Escala HADS

Nombre del paciente: .....

Fecha de nacimiento: ...../...../.....

01

Primer nombre: .....

Fecha de examen: ...../...../.....

## Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD)

Esta prueba está dirigida a determinar cómo te has sentido en la última semana a pesar de que las preguntas están formuladas en presente.

Debes elegir entre una de cuatro posibilidades con respecto a la pregunta realizada, rodeando con un círculo la respuesta elegida.

	<b>A</b>	<b>Me siento tenso o nervioso</b>
	0	Nunca
	1	A veces
	2	Muchas veces
	3	Todos los días
	<b>D</b>	<b>Todavía disfruto con lo que antes me gustaba:</b>
	0	Como siempre
	1	No lo bastante
	2	Sólo un poco
	3	Nada
	<b>A</b>	<b>Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder</b>
	0	Nada
	1	Un poco, pero me preocupa
	2	Sí, pero no es muy fuerte
	3	Definitivamente, y es muy fuerte
	<b>D</b>	<b>Puedo reirme y ver el lado divertido de las cosas</b>
	0	Al igual que siempre lo hice
	1	No tanto ahora
	2	Casi nunca
	3	Nunca
	<b>A</b>	<b>Tengo mi mente llena de preocupaciones</b>
	0	Sólo en ocasiones
	1	A veces, aunque no muy a menudo
	2	Con bastante frecuencia
	3	La mayoría de las veces
	<b>D</b>	<b>Me siento alegre</b>
	0	Casi siempre
	1	A veces
	2	No muy a menudo
	3	Nunca
	<b>A</b>	<b>Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado</b>
	0	Siempre
	1	Por lo general
	2	No muy a menudo
	3	Nunca

D		<b>Me siento como si cada día estuviera más lento</b>
0 1 2 3		Nunca A veces Muy a menudo Por lo general en todo momento
	A	<b>Tengo una sensación extraña, como de "aleteo" en el estómago</b>
	0 1 2 3	Nunca En ciertas ocasiones Con bastante frecuencia Muy a menudo
D		<b>He perdido interés por mi aspecto personal</b>
0 1 2 3		Me preocupo al igual que siempre Podría tener un poco más cuidado No me preocupo tanto como debiera Totalmente
	A	<b>Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme</b>
	0 1 2 3	Nada No mucho Bastante Mucho
D		<b>Me siento optimista respecto al futuro</b>
0 1 2 3		Igual que siempre Menos de lo que acostumbraba Mucho menos de lo que acostumbraba Nada
	A	<b>Me asaltan sentimientos repentinos de pánico</b>
	0 1 2 3	Nada No muy a menudo Bastante a menudo Muy frecuentemente
D		<b>Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión</b>
0 1 2 3		A menudo A veces No muy a menudo Rara vez
		<b>&lt; Totales</b>

**INTERPRETACIÓN:**

**Subescala ansiedad:** sumar el resultado de las respuestas a las 7 preguntas impares (0-21)

**Subescala depresión:** sumar el resultado de las respuestas a las 7 preguntas pares (0-21)

**Puntuaciones:** Inferior o igual a 7 = no caso

8-10 = caso dudoso

Igual o superior a 11 = caso

A ≈ 4

D ≈ 5

### Cronograma

Actividades	2019										2020
	Feb	Mar	Abr	Ma y	Jun	Jul	Ag o	Se pt	Oc t	No v	Oct
Elaboración de ficha técnica	x	x									
Recolección de datos para marco teórico		x	x								
Análisis, revisión y resumen de bibliografías a utilizar		x	x	x	x	x					
Elaboración del marco teórico		x	x	x	x	x					
Elaboración del anteproyecto	x	x									
Solicitud de permiso escrito para realización de tesis			x								
Exposición del anteproyecto				x							
Corrección del				x							

<b>anteproyecto</b>											
<b>Entrega del primer borrador del anteproyecto</b>				x							
<b>Revisión de anteproyecto por revisor</b>				x							
<b>Elaboración final del trabajo de titulación</b>				x	x	x	x	x	x		
<b>Entrega del borrador final de la tesis</b>										x	
<b>Revisión de tesis por docentes</b>										x	
<b>Ajustes finales de tesis por autor</b>										x	
<b>Entrega del artículo científico</b>										X	
<b>Entrega de documentos</b>										x	

<b>habilitantes de sustentación</b>											
<b>Proceso de sustentación</b>											<b>x</b>