

EL PAPEL FISIOLÓGICO DE LA SALIVA*

PALABRAS CLAVE: SALIVA, HOMEOSTASIS BUCAL, MECANISMOS ANTIMICROBIANOS, CARIES.

Dr. EDWIN BETANCOR

Jefe de Sección Laboratorio de Fisiología Bucal
Facultad de Odontología. Montevideo - Uruguay

* Revisión bibliográfica realizada para apoyo docente de los cursos de Fisiología Bucal y Cariología

Suplemento Especial de la Revista ODONTOESTOMATOLOGIA 3
Editado por la Comisión de Publicaciones de la Facultad de Odontología
Montevideo - República Oriental del Uruguay
Agosto de 1990

SUMARIO

RESUMEN	Pág. 4
1.- INTRODUCCION	5
2.- TIPOS DE SALIVA	5
2.1 Saliva total, bucal o mixta	5
2.2 Secreciones glandulares	6
2.3 Muestras individuales vs. "Pools"	6
2.4 Saliva estimulada vs. "No estimulada" o de reposo	6
2.5 Factores que controlan la velocidad de flujo salival	8
3.- COMPOSICION DE LA SALIVA	11
3.1 Agua	11
3.2 Componentes orgánicos	11
3.2.1 Las proteínas salivales	11
3.2.2 Lípidos salivales	15
3.3 Compuestos inorgánicos salivales	16
3.4 Las células de la saliva	16
4.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COMPOSICION DE LA SALIVA	18
4.1 Efecto de la tasa de flujo	18
4.2 Efecto de la duración de la estimulación	18
4.3 Influencia de la naturaleza del estímulo	18
4.4 La concentración plasmática	19
4.5 El momento de la toma de la muestra	19
4.6 Factores dietarios	20
4.7 Efecto de la fatiga	20
4.8 Efecto de las hormonas	20
5.- FUNCIONES DE LA SALIVA	21
5.1 Masticación - Deglución	22
5.2 Digestión enzimática	22
5.3 Saliva y balance hídrico	23
5.4 Fonovocalización	24
5.5 El papel de la saliva en la homeostasis bucal	24
6.- LA HIPOSALIVACION Y LA ASIALIA (SEROSTOMIA)	28
7.- MECANISMOS DE PROTECCION SALIVALES INESPECIFICOS	32
7.1 Lubricación	32
7.2 Mantenimiento de la integridad de las mucosas	33
7.3 Cicatrización de los tejidos	34
7.4 Eliminación de restos y lavado bucal	34

7.5 Agregación bacteriana	Pág	36
7.6 Actividad antibacteriana directa		37
7.6.1 Lisozima		38
7.6.2 Lactoferrina		39
7.6.3 Peroxidasa salival		39
7.7 Actividad antimicótica		43
7.8 Actividad antiviral		43
7.9 Mantenimiento del pH		43
8.- MECANISMOS INMUNITARIOS ESPECIFICOS		45
8.1 Anticuerpos S-IgA		48
8.2 Anticuerpos S-IgM		50
8.3 Anticuerpos IgG		50
9.- MECANISMOS PROTECTORES PROPIOS Y PARTICULARES DE LA SALIVA		52
9.1 La protección bioquímica del esmalte		53
9.1.1 La película adquirida		53
9.1.2 La maduración y remineralización del esmalte		53
10.- OTRAS FUNCIONES DE LA SALIVA		55
10.1 La saliva y la coagulación sanguínea		55
10.2 La saliva como ruta de excreción		55
11.- BIBLIOGRAFIA		57

RESUMEN

EL PAPEL FISIOLÓGICO DE LA SALIVA

Se realiza una revisión bibliográfica de las funciones de la saliva con un enfoque fisiológico odontológico.

Se trata de incluir toda la información disponible vinculada al concepto de saliva bucal y su papel en la homeostasis de la cavidad bucal. Se resumen los puntos importantes de composición, funciones y su vinculación con el desarrollo de la caries y la enfermedad periodontal. Se hace descripción somera de los mecanismos salivales de defensa específicos e inespecíficos. También se analizan las causas y consecuencias de la disminución del flujo salival y la xerostomía. Por último se complementa con una visión general del resto de las funciones.

1. INTRODUCCION

La secreción de las glándulas salivales (GS) ha sido estudiada por varios autores con metodología y objetivos diferentes.

Para el fisiólogo la cavidad bucal es considerada principalmente como el comienzo del tubo digestivo y sus diferentes estructuras cumplen funciones complementarias. Los dientes cortan y muelen los alimentos y los preparan para la deglución y digestión. La secreción salival es importante en el proceso de la masticación, deglución, digestión enzimática, gusto y, quizás, en el balance hidroelectrolítico del cuerpo.

Para el Psicólogo y Psicofisiólogo la secreción de la GS es de interés por su vinculación (como un sensible indicador) de los estados emocionales y sus trastornos psicopatológicos. La facilidad de su estudio es su atractivo. Además puede ser de utilidad para la evaluación de la eficacia de los tratamientos de psicoterapia o quimioterapia de los enfermos psiquiátricos. (32)

Para el Odontólogo y el Biólogo Bucal es de importancia fundamental el papel que la secreción salival tiene sobre la integridad de los dientes, los tejidos blandos bucales así como su influencia en los procesos patológicos y de reparación de la cavidad bucal.

Esta revisión centra su interés en las funciones fisiológicas clásicas y encara un enfoque odontológico tomando como eje las funciones homeostáticas bucales de la saliva.

No abarcaremos el estudio de los mecanismos secretorios ni su regulación, los cuales pueden ser estudiados en Suddick, et al. (224)

2. TIPOS DE SALIVA

Existen varias clasificaciones posibles de la saliva y es esencial desde el comienzo definir algunos términos antes de su uso para evitar confusiones.

2.1. Saliva Total, bucal o mixta

La saliva que se obtiene por expectoración se conoce como saliva total o saliva bucal o mixta. Consiste en la suma de las secreciones de todas las GS (mayores y menores), gran cantidad de bacterias, células epiteliales descamadas, linfocitos provenientes fundamentalmente del surco gingival, exudado gingival y restos alimenticios. También encontramos en ella productos del metabolismo bacteriano.

Tenemos que reafirmar que esta saliva es lo que hay en la boca de una persona en el momento de la toma de la muestra, y esto reviste un enorme interés por sus relaciones con lo que está pasando en esa boca. Es por esto que también se llama líquido bucal.

La flora residente y los restos celulares deben ser considerados componentes "normales" del líquido bucal.

La presencia del exudado gingival es considerado por algunos autores un "contaminante", debido que su presencia indicaría enfermedad paradencial y por lo tanto fruto de una reacción del organismo ante el ataque de la placa dental paradenciopática. Este concepto está superado hoy día al revalorarse lo que es enfermedad paradencial y al considerarse la gingivitis como un estado de "normalidad". (113)

Todos estos componentes tienen gran influencia en los resultados de los análisis bioquímicos, así como pueden ocultar las características y funciones "reales" de la secreción salival.

2.2 Secreciones glandulares

El estudio de las secreciones de las GS sin los "contaminantes" (bacteria), células descamadas, restos alimenticios, exudado gingival, etc.) requiere el empleo de técnicas e instrumental que permita la toma separada de las secreciones glandulares.

Se han desarrollado técnicas de recolección de saliva parotídea (127) de secreción submaxilar y sublingual independientemente (158-175-195) y también de las glándulas salivales menores (GSm). (53)

Desde el punto de vista histológico las GS se dividen en mucosas y serosas, dependiendo de las características histoquímicas de tinción. Ninguna de las glándulas mayores es pura de un tipo, la parotídea es predominantemente serosa, la sublingual predominantemente mucosa y la submaxilar mixta, pero con mayoría serosa. Las células mucosas son las responsables del componente que le da viscosidad a la saliva, por lo cual esta propiedad física es distinta para la saliva parotídea (1.5) con relación al agua, la submaxilar (3.4) y la sublingual (13.4). (195)

2.3 Muestras individuales vs. "Pools"

Es importante también indicar si las muestras provienen de una persona o de varias cuyas salivas fueron mezcladas para su estudio. Esto es importante en función de evaluar la variabilidad intra o inter-individuos de los parámetros a estudiar.

2.4 Saliva estimulada vs. "no estimulada" o de reposo

Durante muchos años estas denominaciones trajeron aparejadas discusiones y desacuerdos.

En general la saliva es segregada sólo en respuesta a una estimulación de las glándulas a través de su inervación autónoma o por drogas que imiten o mimeticen la acción de los neurotransmisores autónomos. La estimulación de cualquiera de las dos ramas autónomas (simpático y para simpático) desencadenan la secreción salival. En el hombre esta secreción es continua en la vigilia y hay evidencias abrumadoras de que no es espontánea. Se ha comprobado que la secreción es debida a una continua estimulación de los arcos reflejos de los cuales las GS son efectores. Por lo tanto, toda secreción de saliva es estimulada. (198) Aunque algunos autores sostienen que las GSm pueden tener una secreción espontánea. (172)

El flujo continuo de saliva que se produce en ausencia de movimientos masticatorios y otros estímulos externos se conoce con el nombre de secreción de reposo y es incorrecto llamarla no estimulada. El flujo de reposo, que es el término que usaremos en este trabajo, depende de varias situaciones: es reducido cuando la persona descansa y puede hacerse mínimo y aún cesar durante el sueño o la hipnosis. (198 - 111)

El flujo de reposo es por tanto una medida del aporte de saliva a la boca en los períodos entre las comidas o durante el descanso -de preferencia esto último-. Se ha encontrado gran variabilidad entre distintas personas. Se han registrado diferencias de más de 30 veces en las tasas de flujo de reposo. (117) Estas diferencias tienden a desaparecer cuando se comparan las tasas de flujo durante la estimulación intensa. (241)

En los libros clásicos se afirma que diariamente se segrega aproximadamente un volumen total de 1 a 1.5 litros. En estudios recientes esta cita se ha modificado, considerándose que el volumen diario no es más de 700 ml/día. (222) En la Tabla 1 podemos ver los componentes de los volúmenes parciales de los distintos aportes de los tipos de saliva en el patrón diario. Uno de los parámetros a tener en cuenta es la llamada tasa de flujo o sea la velocidad de flujo (volumen x tiempo). Esta tasa de secreción se ha usado por los Fisiólogos como un indicador general de la estimulación nerviosa. (48) En Odontología se ha vinculado la tasa de flujo

de secreción con la incidencia de caries dentales. (220) Para la medida de la tasa de flujo de secreción de la saliva estimulada se usa el mascado de una pastilla de parafina (0.5 gr.) Luego de masticada la parafina durante dos minutos, vaciar la boca de toda la saliva acumulada y de esa manera también eliminar posibles restos.

TABLA 1

PERFIL DE LA SECRECIÓN SALIVAL DIARIA

Secreción	horas/min.	Tasas de Secreción ml/min.	Total ml/día
Reposo	Sueño	8/640	0
	Reposo	14/820	0.4
Estimuladas	2-3/120-180	2	240-360
			Total 568 - 688

Fuente: Int. Dent. J. 1989; 39: 197-204 (222)

Luego se le indica al paciente que mastique rítmicamente y que vacíe periódicamente el contenido de su boca por expectoración en un recipiente medidor previamente enfriado (para evitar la formación de espuma que dificulta la lectura); esto se realiza durante 5 a 10 minutos y se lee el volumen recogido.

La tasa de flujo salival normal obtenida en estas condiciones es entre 1-3 ml/min. (67)

Medir la tasa de flujo de reposo es más complicado dado que los grados de descanso que se pueden lograr son distintos en diferentes circunstancias, pero un procedimiento recomendado es el siguiente:

- *Paciente sentado en posición relajada, codos apoyados en las rodillas con las manos colgando entre los brazos
- *La punta de la lengua apoyada en las superficies linguales de los dientes superiores y evitar cualquier movimiento
- *Los dientes en posición de contacto, los labios ligeramente abiertos, la cabeza colgando en posición relajada
- *Dejar fluir la saliva entre los labios sin tratar de escupir, recogiéndola en un recipiente en similares condiciones que la anterior

El valor promedio obtenido por este procedimiento es entre 0.25 y 0.40 ml/min. (66)

Las variaciones de la tasa de flujo entre distintas personas para estimulada y de reposo pueden ser grandes. El grado de hidratación de los tejidos afecta al parecer el flujo salival. La hiperhidratación por lo contrario

aumenta la tasa de flujo en los momentos de reposo, pero no se notan cambios en los flujos estimulados. (46 - 201)

La deshidratación afecta tanto el flujo estimulado como de reposo en función del grado de falta de agua del organismo. (105)

Se ha visto que cuando se seca la mucosa bucal por excesiva evaporación de saliva, esto actúa como estímulo al flujo salival. Este hecho se conoce como reflejo de la boca seca. (109)

En condiciones de reposo la glándula submaxilar aporta un promedio del 71% de la saliva total, la parótida un 25% y la sublingual el 4%. (196-197)

Estos datos posteriormente se corrigieron ya que se comprobó que las GSm contribuían con un porcentaje de entre el 7 al 8% de la saliva total de reposo. (54)

Hoy sabemos de la importancia de la secreción de las GSm en la protección de la mucosa bucal y su participación en el aporte de anticuerpos S-IgA. (215)

En condiciones de estimulación mínima en personas en reposo, las glándulas parótidas y submaxilar segregan una tasa de flujo estacionaria y regular que es característica para cada persona. (117)

Durante la estimulación refleja hay un aumento de flujo para cada una de las glándulas, pero éste no es proporcional. La participación de cada glándula en esta situación es la siguiente: submaxilar 63%, parótida 34% del volumen total. Con una estimulación de gran intensidad el porcentaje de participación de la parótida aumenta más proporcionalmente. (56 - 197)

La saliva de reposo y la estimulada cumplen diferentes funciones. La de reposo está presente en la boca durante la mayor parte del día y la concentración de algunos componentes como ser las sustancias con actividad antimicrobiana (tiocianatos, lisozima, S-IgA) se encuentran en concentraciones mayores si la comparamos con la saliva estimulada. (252)

La saliva de reposo puede jugar un papel importante en la regulación de la microflora microbiana bucal durante los largos períodos de descanso. (176)

La saliva estimulada segregada en grandes volúmenes es de gran efectividad para el barrido (arrastre) y dilución de los alimentos, a la vez que posee una gran capacidad amortiguadora de pH y por tanto juega un importante papel en la eliminación (aclaramiento) de carbohidratos y microorganismos de la boca. También actúa como amortiguador de los cambios de pH en la placa dental luego de las comidas. (110)

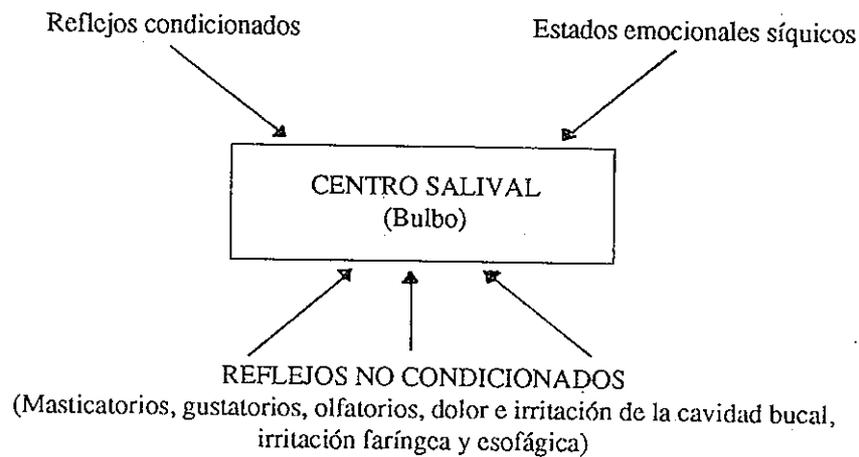
Como se comprende la relación entre la velocidad de flujo de la saliva total y la participación de cada una de las glándulas es importante para entender los cambios que se suceden en la saliva bucal con una velocidad de flujo alterada.

2.5 Factores que controlan la velocidad de flujo salival

Una gran variedad de estímulos son capaces de desencadenar, aumentar y modular la secreción salival. (Cuadro 1)

CUADRO 1

CONTROL REFLEJO DE LA SECRECION SALIVAL



Los estímulos intraorales capaces de desencadenar los reflejos no condicionados a partir de receptores táctiles, gustativos o nociceptivos bucales, son sin duda los más importantes. (117)

El grado de respuesta secretoria depende del tipo, intensidad y duración del estímulo. (162)

La presencia de alimentos en la boca por sí sola, sean éstos agradables o no, desencadena reflejos no condicionados que inducen la secreción salival. Esta misma estimulación desencadena simultáneamente a través de otros reflejos, la secreción gástrica. Pero a diferencia de esta última, la salival no sólo se desencadena por la estimulación gustativa sino también por sensaciones táctiles y nociceptivas. (34)

Las principales fuentes de estímulos intraorales secretorios son:

- *Los propios movimientos masticatorios mediados por los mecanorreceptores musculares y periodontales.
- *La estimulación mecánica de la mucosa dental
- *Los corpúsculos gustativos

De éstos, los movimientos masticatorios y la estimulación de los receptores periodontales son los de mayor importancia (6-62-96)

Se ha visto que la pérdida de piezas dentarias afecta la estimulación de la secreción salival. Las personas con menos dientes muestran un flujo salival disminuido. (171) Por otro lado la instalación de una prótesis dental en este tipo de pacientes aumenta el flujo salival, primero actuando como cuerpo extraño y posteriormente al regularizar y restaurar los movimientos masticatorios. (125)

La estimulación mecánica de la mucosa bucal juega al parecer un papel secundario, salvo que la comida sea áspera o seca.

El efecto del tipo de dieta sobre el flujo salival se relaciona principalmente con su requerimiento de masticación. Una dieta experimental que necesite un esfuerzo considerable de masticación aumenta la estimulación del flujo entre un 30-40% mientras que una dieta líquida reduce el flujo parotídeo en alrededor del mismo porcentaje. (87-157)

En el hombre, el volumen de saliva inducida por vía refleja a partir de la estimulación gustativa varía mucho, dependiendo de la naturaleza del estímulo. De los cuatro gustos básicos (ácido, salado, dulce y amargo) el primero es por lejos el estímulo más potente para la secreción glandular. (39) El estímulo gustativo en el hombre al parecer es más importante que la estimulación mecánica provocada por la masticación. (245)

Las experiencias de Pavlov que prueban la existencia de reflejos condicionados en el control del flujo salival son por demás conocidas por lo que no desarrollaremos ese tema.

Las tasa de flujo en reposo también puede variar en función de algunos factores. (Ver tabla 2)

TABLA 2

FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR SOBRE LA VELOCIDAD DEL FLUJO SALIVAL EN REPOSO

Principales	Accesorios
1.- Grado de hidratación	1.- Sexo
2.- Posición postural	2.- Edad
3.- Exposición a la luz	3.- Peso corporal
4.- Olfacción	4.- Tamaño glandular
5.- Fumar	5.- Efectos psíquicos
6.- Estimulación previa	* Pensar en comidas
7.- Ritmo circadiano	* Visión de una comida
8.- Ritmo circanual	* Apetito
9.- Drogas	6.- Grado de estimulación funcional

La influencia del grado de hidratación ya fue analizada y es de importancia para el flujo de reposo.

Shannon (202) estudió la posición postural y encontró que puede influir en la tasa de flujo de reposo salival. En la posición erecta, de pie, se obtienen tasas mayores que en posiciones de cúbito.

Se comprobó también que la exposición a la luz influye en la tasa de secreción salival; en la oscuridad el flujo salival disminuye sensiblemente. (202)

La secreción de reposo presenta variaciones circadianas con una acrofase (valor pico) en la tardecita, que puede ser el doble que en la mañana. (49)

El flujo salival puede llegar a cero durante el sueño. (198) Se encontró también un ritmo circanual con una acrofase en invierno. (204)

Una serie de drogas usadas comúnmente, presentan entre sus efectos colaterales, influencias sobre el flujo

salival. (211)

No hay nada claro sobre la influencia del sexo. Algunos autores encontraron tasas menores en el sexo femenino, mientras que otros no notaron diferencias. (97-177)

Se ha encontrado que la tasa de flujo de reposo aumenta con la edad hasta aproximadamente los 15 años y luego se estabiliza siendo luego de los 15-16 años independiente de la edad en personas sanas. (7-46-177)

El flujo de saliva de reposo parece ser independiente del peso corporal, (4-51) del tamaño glandular (64) y no es afectado por una serie de estímulos psíquicos tales como pensar en o ver comidas. (51)

A pesar de esto existen datos provenientes de la experimentación animal que apoyan la idea de que la capacidad secretoria está en relación con el grado de estimulación funcional. (51)

3. COMPOSICIÓN DE LA SALIVA

Su conocimiento es de gran interés para la comprensión de su papel fisiológico y principalmente en el de protección de la salud bucal.

3.1 Agua

Excede normalmente el 99% del total, de ahí el nombre de “agua de la boca”. El predominio del agua, al igual que en todas las demás secreciones exócrinas mucosas, es fundamental para los fines que cumplen. A pesar de que los componentes inorgánicos y orgánicos son una ínfima minoría son también de primerísima importancia en lo que se refiere a las funciones salivales.

En los últimos años ha habido un aumento importante del volumen de información al respecto, nosotros sólo nos referiremos a las relacionadas con las funciones principales.

3.2 Componentes orgánicos

Existen varios trabajos de revisión al respecto a los cuales se pueden referir. (9-60-110)

Si bien el componente orgánico de la saliva puede variar, podemos considerar que representan el 0.25% del peso total. Entre éstos encontramos proteínas, carbohidratos, lípidos y otros componentes de bajo peso molecular.

3.2.1 Las proteínas salivales

En los años 60 con la utilización de sistema de toma de muestras de saliva segregada por cada glándula, y de nuevos métodos de análisis electroforéticos se pudo determinar que la saliva era una secreción muy compleja (se pueden distinguir en ella más de 60 bandas electroforéticas). (145)

Por lo menos 40 proteínas ya han sido identificadas en la saliva y un número mayor se han aislado y caracterizado. (Tabla 3).

TABLA 3

PROTEINAS DE LA SALIVA PAROTIDEA Y SUBMAXILAR

I.- Familias de las proteínas salivales

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1.- Ricas en Prolina (PRPs) | - Ácidas
- Básicas
- Glicoproteínas básica |
| 2.- Ricas en Histidina (PRHs) | - Neutra
- Básica |
| 3.- Que contienen Cistina | - Cistatín N
- Cistatín SN |
| 4.- Ricas en Tirosina (PRTs) | - Estabilina (Staterina)
- Glicosilada |
| 5.- Amilasas | - No glicosilada |
| 6.- Mucinas | - MG 1
- MG 2 |
| 7.- Peroxidasas salivales | - SAP x 1
- SAP x 2
- SAP x 3 |

II.- Otras proteínas acinares

- 1.- Lactoferrina
- 2.- Componente secretorio
- 3.- Proteínas unidas al Zn (Gustina)
agregación bacteriana
- 4.- Glicoproteínas promotoras de
 - alto peso molecular (440.000)
 - bajo peso molecular (60.000)
- 5.- Factor de crecimiento epidermal (Urogastrona)
- 6.- Antileucoproteasa

TABLA 3 continuación

III.- Proteínas ductales del estroma y de origen desconocido

- 1.- Lisozima
- 2.- Inmunoglobulina A secretoria (S-IgA)
- 3.- Kalicreína
- 4.- Proteínas unidas a la Vit. B 12
- 5.- Proteínas unidas a la Vit. D
- 6.- Fibronectina
- 7.- Factor de crecimiento nervioso
- 8.- Lipasa
- 9.- Ribonucleasa
- 10.- Estearasa
- 11.- Carbohidrasa
- 12.- Aminopeptidasa
- 13.- Fosfatasas

IV. Proteínas séricas

- 1.- Albúmina
- 2.- Inmunoglobulina G (IgG)

Esto sin duda un gran avance, debido fundamentalmente a la aplicación de métodos de análisis que usan nuevas tecnologías.

De esta identificación de las proteínas salivales surgen dos características principales:

*Que las proteínas salivales de origen acinar son principalmente familias de moléculas:

*Que estas familias presentan polimorfismo de origen genético (14)

Estas características son muy evidentes en las proteínas ricas en prolina (PRPs) que representan el 60-70% del total de las proteínas de la saliva parotídea y submaxilar. Dentro de estas encontramos cuatro proteínas ácidas y nueve básicas, y dentro de estas últimas se incluyen las glicoproteínas parotídeas mayores. (20)

Estudios recientes sugieren que la mezcla de péptidos que forman las PRPs derivan de seis genes del cromosoma 12. Este es capaz de ser leído de distinta forma por diferentes ARN. (20)

Otras familias de proteínas salivales no están tan bien estudiadas como ser:

*Las proteínas ricas en histidina (PRHs); las hay básicas y neutras (142)

*Las que contienen cistina; las hay ácidas y neutras que parecen ser similares al Cistatín S y SN (209)

*Las proteínas ricas en tirosina (PRTs), principalmente la Estabilina (Staterine) (91)

*La amilasa, la proteína conocida desde más largo tiempo, es el “patriarca” de las sustancias orgánicas salivales con dos grandes ramas familiares, una de ellas glicosilada y la otra no, y entre 6 y 8 isoenzimas. (116)

Recientemente se encontró que la mucina es segregada en dos formas, una de alto peso molecular ($< 10^5$ - 10^6) conocida con el nombre de MG1, y otra de menor peso molecular (2×10^5) llamada MG2. (183)

La peroxidasa salival es segregada en distintas formas que se diferencian por su peso molecular y que se conocen con el nombre de SAPx1, SAPx 2 y SAPx3. (14)

Otras proteínas producidas y segregadas por las células acinares son:

*La lactoferrina (57)

*El componente secretorio (27)

*La gustina (proteína parotídea unida al Zn) (206)

*Varias glicoproteínas parotídeas que provocan la agregación bacteriana (aglutininas salivales) (15)

*El factor de crecimiento epidermal EGF (urogastrona) (223)

*Antileucoproteasas (167)

Otro grupo de proteínas salivales se origina en las células ductales, en el tejido intersticial o tiene un origen todavía no conocido. En este grupo encontramos:

*La Lisozima (174)

*La Inmunoglobulina A Secretoria (S-IgA) (35)

*Kalicreína (9)

*Proteínas unidas a la Vitamina B12 (59-123)

*Proteínas unidas a la Vitamina D

*Varias enzimas (entre ellas la lipasa producida por las glándulas de Von Ebner) (135)

En la secreción salival también encontramos, en concentraciones bajas pero detectables, proteínas séricas principalmente albúmina e inmunoglobulina G (IgG). Con técnicas adecuadas es posible detectar muchas otras que se encuentran en concentraciones mínimas (9-145)

Encontramos también una serie de sustancias no protéicas unidas a hormonas y drogas que se eliminan por las glándulas salivales. Esto ha hecho que la saliva sea usada con más frecuencia para controlar u obtener medidas que sirvan como indicador de la homeostasis o tratamientos con quimioterápicos. (68-86)

En las secreciones bucales también encontramos carbohidratos, ya sea en forma libre o unidos a las proteínas (glicoproteínas).

La cantidad de monosacáridos, en particular glucosa, es en general muy baja; este aspecto será analizado cuando se vea el papel de la saliva en el sentido del gusto.

3.2.2 Lípidos salivales

Si bien en lo referente a los lípidos salivales se ha investigado menos que en las proteínas, en los últimos tiempos se ha revalorado su papel en la formación de la película adquirida y en la protección del esmalte. (212)

De todas formas su patrón recuerda el de las secreciones gastro-intestinales y tráqueo-bronquiales. Comprende lípidos neutros, glicolípidos y fosfolípidos. (163) Tabla 4.

TABLA 4

LÍPIDOS PRESENTES EN LA SALIVA TOTAL

- * Ácidos grasos (exa, octa y deca)
- * Colesterol

1.- Lípidos neutros

- * Esteres del colesterol
- * Glicerol (mono, di, tri)

2.- Fosfolípidos

- * Fosfato-di-etanol-amina
- * Fosfato-di-colina
- * Esfingomielina

3.- Glicolípidos

- * Glicero-glicolípidos
- * Glico-esfingolípidos

Fuente: Prog. Lipid. Res. 1985; 24:311-324 (214)

El origen de los lípidos en la saliva total es variado. Por un lado los microorganismos, la transudación de los lípidos séricos, la membrana de las células descamadas y por otro los de origen glandular. Una serie de datos experimentales hacen cobrar importancia a estos últimos. (212-213-214)

Hormonas en la saliva

Podemos encontrar también en la saliva hormonas sexuales, en particular, durante el embarazo (184). En la actualidad con las nuevas técnicas de detección (inmunoensayo) se ha encontrado que la determinación de estas hormonas en la saliva son una buena medida de la función endócrina. (242)

También encontramos corticosteroides. Si bien éstos están en concentraciones más bajas que en la sangre, estas concentraciones son paralelas e independientes de la velocidad de flujo. Este hecho ha determinado que la medida de los corticosteroides salivales puede ser de gran utilidad en la clínica pediátrica, psiquiátrica y en la medicina deportiva. (82-254)

Se han encontrado también numerosas sustancias de bajo peso molecular, aminoácidos, urea, ácido úrico, creatinina y otros componentes séricos.

El propósito de esta enumeración más que una revisión exhaustiva tiene por objetivo mostrar lo numeroso, variado y complejo, pero a la vez lo interesante e importante de la composición de la saliva. Esto se refleja en sus propiedades y funciones como veremos más adelante.

3.3. Compuestos inorgánicos salivales

La composición inorgánica de la saliva se ha revisado en varios trabajos; para mayor información se pueden referir a Schneyer. et al. (199)

Representan aproximadamente el 0.25% del total de la saliva. Los principales electrolitos que encontramos en la saliva humana son: Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- , CO_3H^- y PO_4^- (Tabla 5)

TABLA 5

	Bucal	Parótida	Sub-maxilar	GSm
Na^+	15	55	6	32
K^+	80	120	60	75.3
Tiocianato	2-9	30	—	—
Ca^{++}	5-8	5	6	9.2
Fosfato (inorg.)	16.8	28	15	1.6
Cl^-	50	85	42	110
F (p.p.m)	0.028	0.02	—	—
Bicarbonato	—	6	13	—
Mg^{++}	—	0.3	0.17	1.6

Fuentes: Jenkins G.N. The physiology and biochemistry of the mouth 3ª Ed. 1979 (110)

Se han encontrado diferencias de concentraciones de los mismos en las secreciones de las distintas glándulas. La saliva parotídea, por ejemplo, es más pobre en Ca^{++} y más rica en PO_4^- si la comparamos con la submaxilar y sublingual. En la secreción de las GSm el anión principal es el Cl. Se ha visto que no contiene casi bicarbonato y muy poco fosfato. (251)

Encontramos otros componentes inorgánicos en menores proporciones; ellos son: Mg^{++} , Br, I, F, Cu^{++} , SO_4^- y NO_3^- .

Los constituyentes inorgánicos de la saliva han sido estudiados intensamente por dos motivos:

*Porque sirven como medio para el conocimiento del proceso secretorio de las glándulas y

*por su relación con el mantenimiento de los tejidos mineralizados dentarios -en particular el esmalte- y los cambios cristalográficos que en ellos ocurren.

La concentración de calcio y fosfato inorgánico es mayor en la saliva que en la sangre, en una proporción de aparente sobresaturación con respecto al fosfato de calcio. Esto es de suma importancia para la homeostasis del esmalte.

3.4 Las células de la saliva

En la saliva bucal encontramos varios tipos celulares, todos ellos provenientes de los tejidos vecinos. Entre

ellos anotamos:

- *células epiteliales descamadas
- *restos de células del epitelio ductal
- *leucocitos

Los leucocitos son la células que de alguna manera presentan una actividad funcional y son los que estudiaremos aquí.

Encontramos gran cantidad de leucocitos; se estima que llegan a la cavidad bucal cerca de un millón de estas células por minuto. (13) El origen de ellas es la sangre y llegan a la boca principalmente vía surco gingival en el exudado crevicular. De éstos la gran mayoría son polimorfonucleares neutrófilos (PMNs), entre 92% al 98% (186), el resto está integrado por linfocitos T y B, monocitos y eosinófilos.

Los mejor estudiados son los PMNs. A éstos los podemos dividir en dos grupos principales:

- *Los PMNs gingivales o creviculares (PMNG) que se ubican en el surco gingival antes de que migren hacia la boca. (205)
- * Y los PMNS salivales (PMNS) que los encontramos en la saliva, cuyo principal origen son los PMNG. (193)

Los PMNG se han estudiado con atención por su vinculación con la salud y la enfermedad periodontal, y su papel está bien definido. (155-249) Los trastornos tanto de número como funcionales de los PMNs circulantes se reflejan en la boca. En estos casos se han encontrado lesiones e infecciones de la mucosa bucal y un agravamiento de la patología periodontal existente. (236) Esto apoya de alguna manera el concepto de que estas células cumplen un papel de protección en la cavidad bucal.

El conocimiento de los PMNS es menor y no exento de datos contradictorios. Su examen citológico nos muestra que un 60% de ellos presentan cambios degenerativos, al parecer vinculados con la hipotonicidad salival.

Estudios funcionales realizados sobre estas células han detectado que gran parte de ellos, 40% ó más, están en "servicio activo". (200)

Se ha comprobado que esta actividad comprende:

- *fagocitosis
- *desadherencias de bacterias de la placa y de los tejidos duros por mecanismos diferentes a la fagocitosis
- *liberación de enzimas lisosomales

En algunos trabajos se sostiene que estas células poseen una actividad fagocitaria menor que los PMN sanguíneos; (200) otros consideran que no se trata de un problema de menor capacidad funcional, sino de que la saliva puede disminuir sus posibilidades. (12)

La importancia de los PMNS en la protección de la mucosa bucal no está definida. Algunos las consideran células inactivas, post-inflamatorias y la boca sería uno de los cementerios.

Pero su presencia en gran número en formas funcionales hace pensar en que juegan un papel de protección previniendo enfermedades de la mucosa y el periodonto. Como vimos su déficit o trastornos funcionales traen aparejado problemas mucosos. (236)

Su actividad está vinculada a la de los anticuerpos -preferentemente IgG e IgM- aunque también presentan receptores para la IgA y el complemento. (4)

Estudios funcionales recientes demostraron que los PMNs son capaces de sintetizar peróxido de hidrógeno, fundamental para matar los microorganismos fagocitados, adherirse, -fundamental para cumplir las funciones de fagocitosis y quimiotaxis, y polimerizar la actina, -fundamental para movilizarse (diapedesis). (12)

El desarrollo de mejores métodos de aislación de los PMNS va a permitir estudiar mejor sus funciones y dilucidar y clasificar su papel de protección de la mucosa. (12).

4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA COMPOSICIÓN DE LA SALIVA

Como vimos, la concentración de electrolitos y el tipo y concentración de proteínas varía de una secreción glandular a otra. Esto determina que la cuota parte de cada una de las secreciones glandulares será la responsable de la composición coyuntural de la saliva bucal en un momento determinado.

4.1 Efecto de la tasa de flujo

El flujo tiene un efecto decisivo en la composición de la saliva, tanto glandular como bucal. (47)

En general cuando la velocidad de flujo es un poco superior a la de reposo las concentraciones de Na⁺, bicarbonato y el pH aumentan, mientras que las de K⁺, Ca⁺⁺, fosfato, Cl⁻, urea y proteínas disminuyen.

Durante los períodos de gran velocidad de flujo las concentraciones de Na⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻, bicarbonatos y proteínas así como el pH aumentan, pero la concentración de fosfato desciende mientras que el K⁺⁺ sufre muy pocos cambios. (45-225).

La tasa de flujo es por tanto una variable crítica en cualquier estudio de la composición salival.

4.2 Efecto de la duración de la estimulación

Cuando la tasa de flujo se mantiene alta -fruto de una intensa y prolongada estimulación- la composición de la saliva cambia considerablemente. (45-47) Si bien todos los componentes salivales sufren cambios en sus concentraciones en estas circunstancias, durante los primeros 1 ó 2 minutos los más afectados son las proteínas totales, el Ca⁺⁺, el bicarbonato, el Cl⁻ y también el pH. Para que estos componentes lleguen a un nivel estacionario con tasas de flujo también estacionarias puede ser necesario una estimulación continua de 15 ó más minutos.

Todos ellos, con excepción del Cl⁻, aumentan su concentración en estas condiciones. La concentración del Cl⁻ disminuye en proporción al aumento de la de bicarbonato. (47)

4.3 Influencia de la naturaleza del estímulo

Varios trabajos han estudiado la influencia de la naturaleza del estímulo en la composición de la saliva, en condiciones de control de la tasa de flujo y de la duración del estímulo.

Dawes y Jenkins (56) demostraron que la concentración de electrolitos parece ser independiente de la naturaleza del estímulo, pero que en algunas personas la concentración de proteínas sí es influida por ella. (47) Esto fue estudiado para la parótida pero luego Caldwell (36) lo comprobó también para la submaxilar.

Las GS responden de manera diferente a estímulos eléctricos, farmacológicos o gustativos. (44-147)

Cuando la toma de la muestra de saliva se realiza dentro de la hora inmediatamente posterior a un estímulo gustativo importante su composición todavía está afectada por él. Sólo una muestra tomada 4 horas después de una comida o inmediatamente previo a ella no presenta influencia en la concentración de sus componentes. (47)

4.4 La concentración plasmática

En muestras de saliva obtenidas por procedimientos standar se encontró una correlación positiva entre las concentraciones sanguíneas y salivales de algunas sustancias. Esto es verdad para el Ca^{++} , urea y K^+ . Las concentraciones de fosfato se encontraron relativamente independientes de su concentración plasmática.

Se encontró una relación directa entre las concentraciones de bicarbonato salival y plasmático en condiciones de flujo constante.

4.5 El momento de la toma de la muestra

De acuerdo con Wesson (247) no se encontraron ritmos circadianos en las concentraciones de los principales electrolitos plasmáticos, pero sí en los salivales. Esto al parecer es debido a cambios rítmicos de la actividad de la GS.

La hora del día -por lo tanto- puede tener una influencia decisiva tanto en el flujo como en la composición salival. Varios estudios (48-69-70) han demostrado que la composición de la saliva durante el ciclo de las 24 horas del día sufre variaciones.

Es peligroso hacer una generalización y sistematizar estos cambios debido a que los patrones individuales presentan una gran variabilidad.

TABLA 6

INFLUENCIA DE LA HORA DEL DIA EN ALGUNOS PARAMETROS SALIVARES

Tipo de saliva	Vol. flujo/hora		pH/hora		Na+/hora	
	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.
Submaxilar Descanso	5 PM	5 AM	2 PM	7 AM	7 AM	6 PM
Submaxilar Estimulada	3-6 PM	3-9 AM	—	—	1-4 AM	3-5 PM
Paróitida Estimulada	—	0-4 AM	10-12 PM	8 AM-3 PM	1-7 AM	4-8 PM

Fuente: Arch. Oral Biol. 1973; 18: 1155-1173 (69)

“ “ “ 1974; 19: 47-55 (70)

J. Physiol (London) 1972; 220:529-545 (48)

En la Tabla 6 damos algunos datos ajustados que son considerados parámetros fuertemente correlacionados. Ferguson (69) sostiene que en la mañana temprano y en las primeras horas de la tarde son las horas del día en que se aprecia la mayor actividad iónica para el Ca^{++} y el fosfato. Esto significaría que en esos períodos del día se lograría la mayor sobresaturación de esos iones en relación al fosfato de calcio (hidroxiapatita).

4.6 Factores dietarios

Debemos distinguir entre los efectos locales, que la dieta ejerce sobre el flujo y composición, y sus efectos sistémicos.

Las dietas ácidas o fuertemente condimentadas así como las que requieren una masticación considerable desencadenan -sin duda- importantes reflejos locales que producen altas tasas de flujo con las consiguientes variaciones en la composición.

Hay poca evidencia del efecto sistémico de las diferentes dietas sobre el flujo y la composición salival. (25-99)

En las dietas líquidas, tanto el flujo como la concentración de amilasa disminuiría cuando la misma es mantenida durante un tiempo prolongado. (38) Lo que sí está claro es que el consumo habitual de dietas que requieren una masticación importante o muy gustosa (estimulación gustativa intensa) favorecen el desarrollo de las GS y aumentan el volumen de saliva de reposo. (47) Esta es sin duda la principal influencia de la dieta sobre la secreción salival.

Las variaciones de la ingesta de Ca^{++} , fosfatos y bicarbonato no traen aparejado variaciones en las concentraciones salivales de los mismos; esto es debido a que la regulación sanguínea de sus niveles es muy exigente y esto tiene sus repercusiones sobre el del esmalte. (47)

4.7 Efecto de la fatiga

En planteos experimentales en los cuales se logra un estímulo secretorio prolongado (1 ó más horas) tanto la velocidad de flujo como la concentración de algunas de las sustancias orgánicas muestran tendencia a disminuir (inmunoglobulinas). Esto al parecer es debido a que las reservas celulares flaquean. Estudios histológicos comprueban que luego de una estimulación prolongada el número de granos secretorios en las células glandulares es menor comparado con células inactivas.

En estimulaciones muy prolongadas (más de tres horas) se produce la disminución de la concentración de los iones inorgánicos, y esto es probablemente debido a fatiga de las células en la transferencia de estas sustancias de la sangre a la luz ductal. (110)

4.8 Efecto de las hormonas

La administración de cortisona y adrenocorticotrofina producen disminución de la concentración de iones Na^{++} en la saliva sin cambios importantes en la de K^+ . La aldosterona produce un aumento de la reabsorción de Na^{++} en los conductos estriados. (149)

La hormona antidiurética también facilita la reabsorción de agua en los túbulos glandulares.

Hay que recordar que la concentración de K^+ en la saliva es cuatro veces mayor que en la sangre y que la de N^{++} oscila entre un tercio y un quinto de la plasmática. (59)

Se ha comprobado una tendencia a que las concentraciones de Na^{++} disminuyan durante la segunda mitad del ciclo menstrual en las muestras tomadas en las primeras horas de la mañana (antes del desayuno), por lo

que se presume control hormonal. (110)

Tanto la tiroxina como la testosterona producen un aumento de la secreción salival; esto explica el incremento durante el embarazo y la disminución en la menopausia que puede llevar a la hiposalivación. (104)

También la hormona paratiroidea ha mostrado efecto sobre la concentración de algunas sustancias componentes de la saliva. Produce un significativo aumento de la concentración de proteínas, Ca⁺⁺, fosfato y Na⁺⁺. (143-194)

5. FUNCIONES DE LA SALIVA

La secreción salival cumple dos grandes grupos de funciones:

*Unas con vinculación a otras grandes funciones del sistema estomatognático.

*Otras que aseguran el mantenimiento de la homeostasis bucal, es decir, la constancia del medio bucal y la salud de los tejidos que la forman. (cuadro 2)

CUADRO 2

FUNCIONES DE LA SALIVA

Vinculadas a otras funciones del Sistema Estomatognático

- * Facilitar la masticación y deglución
- * Digestión química de los alimentos
- * Humedificación de la boca para facilitar la fonovocalización y la gustación
- * Homeostasis hidroelectrolítica

Mantenimiento de la Homeostasis bucal y la salud de sus tejidos

- * Lubricación de tejidos
- * Mantenimiento de la integridad de las mucosas
- * Mantenimiento del balance ecológico microbiano
- * Eliminación de restos y barridos de productos y bacterias (clearance bucal)
- * Actividades antibacterianas, antimicóticas y antiviral directas
- * Mantenimiento del pH
- * Mantenimiento de la integridad dentaria y del esmalte en particular

El medio bucal es exterior del organismo pero es un medio externo organizado, regulado, internalizado. Es decir, tiene una constancia dentro de un rango (homeostasis) como la tiene el aire de los alvéolos pulmonares, el contenido intestinal o el de la vesícula biliar.

Entre el primer grupo de funciones encontramos que participa en:

1.- Masticación-deglución, humedificando y lubricando el bolo alimenticio, permitiendo su formación y su posterior pasaje a través del conducto buco -faríngeo-esofágico.

2.-Una participación limitada en la digestión enzimática de los hidratos de carbono, y una discutida sobre los lípidos.

3.-En la humidificación y lubricación de las mucosas que permite la correcta y cómoda fonovocalización y sensibilidad gustativa.

4.-Además su participación indirecta en el balance hidroelectrolítico del organismo. Su disminución (sequedad bucal) determina en parte la sensación de sed.

Este grupo de funciones de alguna manera pueden ser sustituidas o compensadas cuando claudican (hiposalivación o asialia).

El segundo grupo de funciones tiene por finalidad mantener las estructuras orales, su vitalidad y salud defendiéndolas del ataque de los diversos agentes agresores (bacterias, virus, hongos, carcinógenos, etc.). Además el mantenimiento constante del medio bucal (homeostasis bucal). Estas funciones se conocen como la "intervención de la saliva en el mantenimiento de la salud bucal". (146)

5.1 Masticación - Deglución

La mezcla de la comida con la saliva es de mucha importancia, pues colabora en la formación del bolo, así como la humidificación y lubricación de los alimentos secos, facilitando la masticación y posterior deglución.

5.2 Digestión enzimática

A pesar de que la amilasa salival es el principal componente orgánico de la saliva, su papel en la digestión de los hidratos de carbono es insignificante. Los únicos hidratos de carbono que pueden ser atacados enzimáticamente por ella son aquellos que quedan retenidos en la boca. (110)

Esto sin duda favorece la formación de la placa bacteriana y la utilización de los productos de la digestión por las bacterias de la misma. Muchos microorganismos al utilizarlas en su metabolismo producen ácidos al final de la vía, fundamentalmente láctico el cual por sus características (pK 3.8) es capaz de producir una concentración de hidrogeniones lo suficientemente alta (bajo pH) como para atacar la hidroxiapatita. Los microorganismos de estas características son cariogénicos. (138) Un hecho significativo en apoyo de esto es que las pocas caries que se han encontrado en los restos fósiles del hombre primitivo están en lugares de retención de alimentos. Allí se permitía la acción de la amilasa, primero atacando las uniones glucosídicas de los polisacáridos, y luego las bacterias cariogénicas metabolizaban los disacáridos producto de la acción de la enzima salival, produciendo ácido y decalcificaciones localizadas y posteriormente lesiones de caries. (140)

La mayor parte del alimento es rápidamente deglutido y en el estómago la amilasa puede actuar por poco tiempo, ya que la caída del pH en el mismo determina que la acción enzimática sea inhibida. Por otro lado la actividad proteolítica gástrica es capaz de desnaturalizarla.

La entrada del bolo alimenticio al estómago no inhibe la actividad de la amilasa automáticamente. Luego de una comida copiosa el pH en el centro del bolo en el estómago, puede permanecer en el rango de neutralidad por cerca de treinta minutos, tiempo en que la amilasa puede actuar. (110)

Se ha encontrado en la saliva una lipasa cuyo origen serían las glándulas serosas de Von Ebner y la parótida.

Esta lipasa podría comenzar la digestión de las grasas en el estómago. (88) Es una enzima potente que actúa sólo sobre los triglicéridos en un medio ácido; además es resistente a las enzimas proteolíticas. (72)

Esta enzima al parecer se segrega en forma permanente y se acumula en el estómago entre las comidas. Esto determina una concentración gástrica de la misma que permite que la primera etapa de la digestión de los lípidos comience allí. En personas que consumen dietas ricas en grasas se encontró niveles más altos de secreción de la lipasa salival. (135)

Al parecer esta enzima es importante para la normal absorción de las grasas en el recién nacido, ya que la leche -principal fuente de lípidos en esa edad- es rica en triglicéridos. Por otro lado los ácidos grasos - productos de la acción de la lipasa salival- son un potente estimulante de la secreción de colecistoquinina.

En suma: la principal contribución de la secreción salival al proceso digestivo es del tipo preparatoria:

* Formación del bolo, con la integración de las partículas alimenticias fruto del proceso de corte y molienda de la masticación. Dependiendo su tamaño del tipo de alimentos por un lado y del patrón del ritmo masticatorio y su eficacia por otro.

* Lubricando el desplazamiento del mismo hacia la parte posterior de la cavidad bucal para el proceso de la deglución.

* Papel gastronómico, solubilizando algunos componentes del alimento, lo que permite la estimulación de los corpúsculos gustativos. Esta estimulación a su vez potenciaría la etapa gástrica de secreción (etapa cefálica). Sólo las sustancias disueltas son capaces de estimular las papilas gustativas. Esta sensación sería potenciada por una proteína, la gustina, que tiene la característica de presentar una gran afinidad por el Zn. La saliva además colabora en la percepción gustativa por su baja concentración en sales y glucosa, lo que determina no competir con las modalidades gustativas exógenas (determinación de los umbrales). (129-251)

Weiffenbach y col. (246) realizaron un trabajo muy interesante en personas con déficit de secreción salival, y por lo tanto con trastornos gustativos. En él demostraron que estos enfermos no habían perdido la capacidad del gusto. Los corpúsculos gustativos mantenían su funcionamiento. Lo que por un lado pone en duda el papel de la saliva en el mantenimiento en condiciones de funcionamiento de los corpúsculos gustativos (papel que ese endilga a la gustina), y por otro revaloriza el papel gastronómico de la misma. Algunos autores consideran a éste como el principal rol digestivo de la saliva (129). Se ha visto que los animales desalivados pierden la capacidad discriminativa del gusto. (39-103)

5.3 Saliva y balance hídrico

Ya vimos el llamado "reflejo de boca seca". Cuando la boca se seca el desencadenamiento de este arco reflejo estimula el flujo salival, pero si el organismo tiene un déficit de agua este reflejo es inhibido. La permanencia de la sequedad bucal determina la necesidad de beber. La supresión de este reflejo no sólo actúa en estas situaciones. Se ha encontrado que luego de una comida, cuando varios litros de agua son transferidos de la sangre y los tejidos al tubo digestivo el reflejo de la boca seca también es inhibido. Esto puede explicar el deseo de beber agua que con frecuencia aparece luego de comer. (110)

Como sabemos un aumento de la presión osmótica de la sangre que es registrada por el centro de la sed en el hipotálamo desencadena una serie de reacciones que tienen un efecto aditivo y complementario al reflejo bucal o aún pueden tener influencias recíprocas. (110)

5.4 Fonovocalización

En el hombre, para una fonovocalización normal y clara, es necesario que la lengua y las mucosas estén lubricadas y húmedas. La ubicación adecuada de la lengua en relación con los dientes y el paladar duro se hace difícil cuando la boca está seca. (129)

5.5 El papel de la saliva en la homeostasis bucal

Desde el momento del nacimiento todas las superficies de piel y mucosas son colonizadas por la flora normal que generalmente es semejante a la de los padres. (150) Con la erupción de los dientes, otro grupo de microorganismos capaces de colonizar superficies duras se le agregan. Con el tiempo en la profundidad del surco gingival otro tipo de flora se asienta en ese nicho especialmente protegido.

Estas bacterias con la ventaja que les da los varios billones de años de evolución aprovechan las condiciones especiales (topográficas, físicas metabólicas, etc.) que le ofrece la boca para mantenerse, desarrollarse y reproducirse, es decir, colonizarla. El conocimiento de los mecanismos responsables de la colonización, de la formación de la placa bacteriana y su maduración, es el campo de estudio de la Ecología Bucal. (139)

Antes de la aparición del cepillo de dientes, la seda dental o los irrigadores, el proceso evolutivo desarrolló mecanismos de protección en la cavidad bucal para su defensa contra la presión que ejercen los cincuenta billones (más o menos) de bacterias que pueblan la boca de una persona como su casa, su hábitat. La principal responsabilidad en esa tarea la ejercen las GS, un artificio de lenta y continua liberación de producto, una viejísima tecnología ajustada por la historia evolutiva.

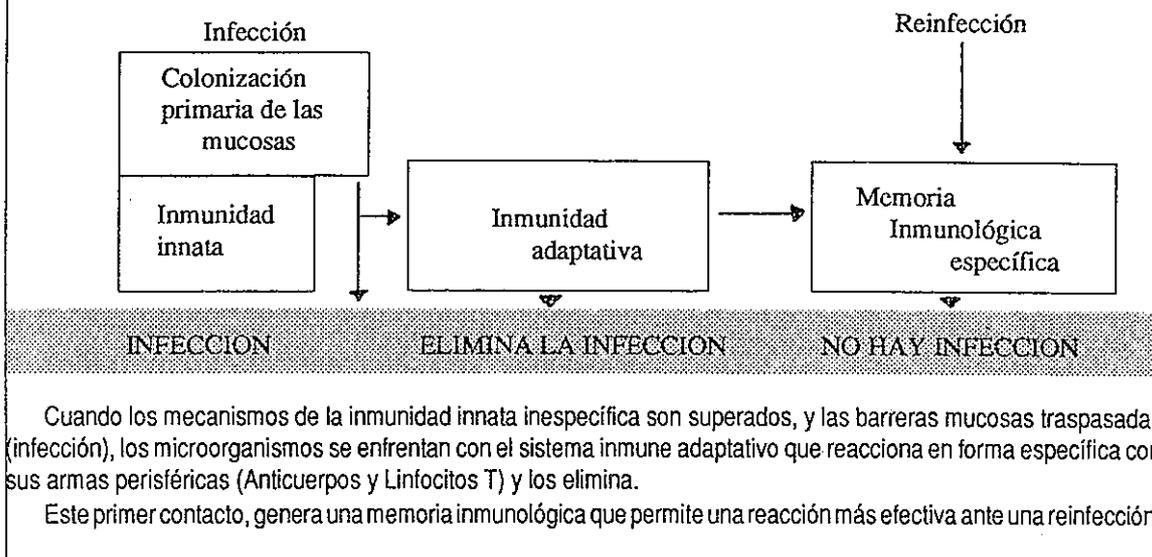
La función de defensa y protección que la saliva ejerce, presenta características comunes a las desarrolladas por todas las secreciones exócrinas que bañan las mucosas, pero posee otras que son particulares o específicas de ella.

Lo que presentan en común todas las secreciones mucosas tiene relación con la colonización de las mucosas por la flora normal.

La presión microbiana de esta flora normal y la potencialidad patógena que puede agregársele e invadir el organismo superando las barreras mucosas es contrabalanceada por una serie de mecanismos, algunos de ellos innatos y otros adquiridos, algunos inespecíficos, otros específicos. (Cuadro 3)

CUADRO 3

INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA



Estos mismos mecanismos a la vez regulan de alguna manera la composición y mantenimiento de la flora normal, que pasa a constituir -desde ese momento- una de las barreras contra la colonización e invasión de los patógenos u otros microorganismos exógenos. (150). Esto determina que factores adquiridos, no innatos, como la flora normal, puedan desarrollar acciones de defensa y protección. (Cuadro 4)

CUADRO 4

PRINCIPALES MECANISMOS INESPECIFICOS Y ESPECIFICOS DE LA INMUNIDAD MUCOSA

INESPECIFICOS	ESPECIFICOS
<p>Resistencia que no se incrementa ni perfecciona con repetidas infecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> * La flora normal * Movimientos y factores físicos de limpieza (flujo, movimientos peristálticos, etc.) * Secreciones de mucus * Sustancias antimicrobianas de las secreciones (Lactoferrina, lisozima, peroxidasa, etc) * Secreción ácida gástrica * Acidos biliares 	<p>Resistencia que aumenta y perfecciona con la repetición de la infección</p> <p style="text-align: right;">Armas periféricas</p> <p>Tejido linfoide asociado a las mucosas —————> Anticuerpos S-IgA</p> <p>(MALT)</p>

La flora autóctona influye a su vez en el desarrollo de la inmunidad específica.

Los animales libres de gérmenes presentan un retraso en el desarrollo y maduración del tejido linfoideo asociado a las mucosas (MALT = Mucous Associated Linfoid Tissue) y en particular del tejido linfoideo asociado al intestino (GALT= Gut Associated Linfoid Tissue). Este tejido linfoideo que se presenta en agrupamientos (Placas de Peyer intestinales, apéndice, amígdalas, etc.) o en forma difusa (submucosa y lámina propia) es la base anatómica del Sistema Inmune Común a las Mucosas (SICM) descrito por Tomasi y col. en la década de los 60. (234) El arma periférica de él es la inmunoglobulina A secretoria (S-IgA). Ese retraso en la maduración del MALT, en los animales libres de gérmenes, los hace reaccionar en forma ineficiente frente a una infección, si los comparamos con la reacción de animales con sus floras enteras. Es decir que la presencia de la flora bacteriana desde el nacimiento es un factor de desarrollo y maduración del sistema inmune específico.

El SICM asegura que una agresión bacteriana a nivel mucoso localizada en un órgano, además de inducir una respuesta inmune local, sensibiliza al resto de las mucosas de tal manera, que la eficiente reacción inmune específica mediada por la S-IgA se pueda desarrollar de igual manera en cualquier mucosa frente al mismo agresor. (Figura 1)

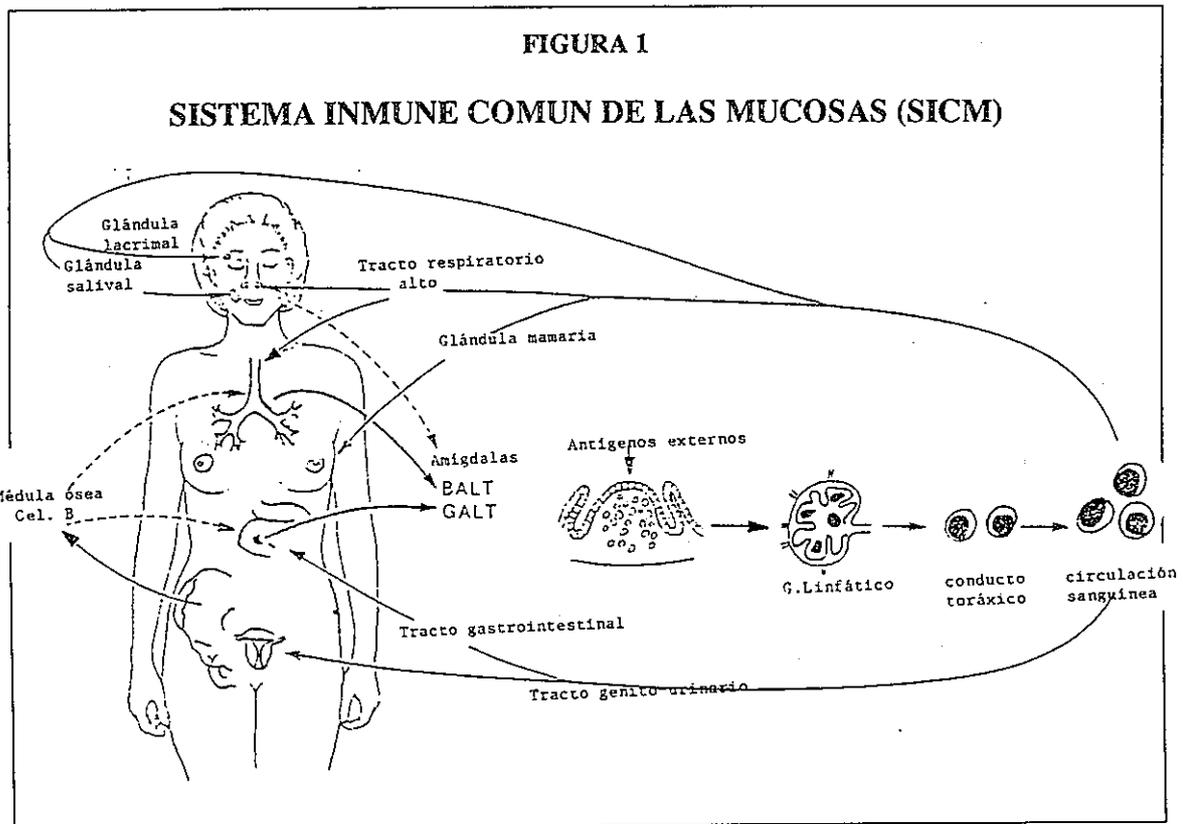


Diagrama que explica la hipótesis del funcionamiento del SICM en el hombre. Algunas de las células linfoides que se originan en la médula ósea se asientan en las placas de Peyer del intestino, acúmulo linfático principal del tejido linfóide asociado al intestino (GALT). En las condiciones micro-ambientales que existen en el GALT varios de estos linfocitos influenciados por las células T4 adyuvantes y otras células accesorias expresan IgA en su superficie.

Antígenos externos que llegan al intestino, entran a los acúmulos linfóides. Este contacto sensibiliza a las células linfoides que expresan IgA. Un segundo contacto con el mismo antígeno se puede producir en el mismo lugar o luego que las células IgA productoras han migrado desde las placas de Peyer a otros asentamientos (glándulas salivales, lacrimales, etc.). Este segundo encuentro con el antígeno produce la proliferación y maduración de estas células a plasmocitos secretores de anticuerpos IgA específicos contra ese antígeno.

El tejido linfóide asociado a los bronquios (BALT) al parecer juega un papel similar al GALT con respecto a la sensibilidad de las células B con antígenos que llegan a través de las vías respiratorias.

Las glándulas también colaboran con el "pool" de células precursoras que nutren de linfocitos B -IgA productores- las mucosas del tracto aero-digestivo superior.

En suma: en la secreción de las GS tenemos presentes mecanismos inespecíficos de defensa y protección, y armas específicas (anticuerpos S-IgA) periféricas del SICM. Además contamos con sistemas particulares de protección homeostáticos que no encontramos en otras secreciones.

6. LA HIPOSALIVACIÓN Y LA ASIALIA (SEROSTOMÍA)

La manera más simple de comprender en totalidad la función de la saliva es analizar los problemas que se plantean en una persona cuando su secreción salival disminuye o desaparece.

Es más fácil encontrar disfunciones de las GS en las personas de edad avanzada. Esto tiene relación con enfermedades locales o sistémicas, trastornos inmunológicos, terapia radiante o química, y efectos secundarios de algunos medicamentos. (Cuadro 5)

CUADRO 5

PRINCIPALES CAUSAS DE LA HIPOSALIVACION

Influencia a nivel del núcleo salival	Influencias en la transmisión nerviosa	Enfermedades de las glándulas salivales
<ul style="list-style-type: none"> * <u>Emociones</u> Represión Ansiedad Excitación Stress * <u>Neurosis</u> Depresión endogénica * <u>Enfermedades orgánicas</u> * <u>Drogas</u> 	<ul style="list-style-type: none"> * <u>Infecciones</u> * <u>Tumores cerebrales</u> * <u>Trauma</u> * <u>Neurocirugía</u> * <u>Drogas</u> 	<ul style="list-style-type: none"> * <u>Aplasia</u> * <u>Escisión</u> Traumática Quirúrgica * <u>Obstrucciones</u> * <u>Infecciones</u> Sialoadenitis * <u>Síndrome de Sjögren</u> * <u>Sarcoidosis</u> * <u>Ureoparotiditis</u> * <u>Irradiación</u>
<p>Cambios fisiológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> * <u>Edad avanzada</u> * <u>Menopausia</u> 	<p>Disturbios en el balance hidro-electrolítico</p> <ul style="list-style-type: none"> * <u>Deshidratación</u> * <u>Diabetes</u> 	

Las formas más graves de hiposialia o serostomía son las provocadas por radioterapia de los tumores de cabeza y cuello, en el síndrome de Sjögren y por el uso crónico de algunas drogas (parasimpático y simpaticolíticas). (18)

CUADRO 6

ENFERMEDADES, ALTERACIONES METABÓLICAS Y HÁBITOS QUE ALTERAN EL FLUJO O LA COMPOSICIÓN DE LA SALIVA

HABITO O ALTERACION METABOLICA	VARIACIONES DE FLUJO Y COMPOSICION	
Deshidratación, fatiga, infecciones estados psicopáticos emocionales	DISMINUYE	
Fumar, estomatitis, esquizofrenia envenenamientos por metales pesados anemia por deficiencia de hierro.		AUMENTA
Aldosteronismo primario		
Síndrome de Cushing		Disminución de Na ⁺
Enfermedad de Addison		Disminución de Na ⁺
Embarazo		Disminución de Na ⁺ Aumento de K ⁺
Fibrosis quística		Aumento de Ca ⁺⁺ Proteínas y Amilasa
Hipertiroidismo		Aumento de Ca ⁺⁺ Y Fosfato inorgánico
Hipertensión esencial Sarcoidosis	DISMINUCION	Disminución de Ca ⁺⁺ Disminución de amilasa Aumento de albúmina y lisozima
Pancreatitis aguda		
Cirrosis Alcohólica Irradiación	AUMENTO DISMINUCION	Aumento de K ⁺ y amilasa Aumento de Na ⁺ , Cl ⁻ Ca ⁺⁺ , disminución de bicarbonato

Fuente: West. J. Med. 1984; 140: 238-249 (185)

En el cuadro 6 podemos ver las enfermedades o hábitos individuales que afectan el flujo y la composición de la saliva.

La disminución importante o total de la secreción salival genera un problema clínico de entidad. El enfermo manifiesta "Mi boca y garganta están secas, ásperas y pastosas"; "Estoy ronco, se me hace difícil hablar"; "No puedo usar la dentadura, mi boca está siempre lastimada"; "Debo tomar agua frecuentemente porque mi lengua está pegada a los costados"; "Me es difícil comer, me muerdo las mejillas y la lengua, no sé la posición de la comida"; "Mis arreglos se caen y mis dientes se deshacen". (Tabla 7)

TABLA 7

CONSECUENCIAS DE LA HIPOSALIVACION

- * Sensación de boca seca (xerostomía)
- * Sed
- * Dificultad en la funciones bucales
 - Masticación
 - Deglución
 - Fonovocalización
- * Dificultades en el uso de aparatos protésicos
- * Disconfor (incomodidad) bucal nocturna
- * Sensación de ardor o quemazón
- * Trastornos gustativos
- * Lesiones en la mucosa
- * Cambios en la microflora
- * Aumento de incidencia de lesiones cariosas
- * Enfermedad periodontal y gingivitis

El enfermo bebe agua constantemente y generalmente lleva consigo, todo el tiempo, un recipiente con ella.

La reducción del flujo salival produce un aumento rápido e importante de:

- *Niveles de *S. mutans* en la placa dental y la saliva
- *Número de caries

- *Abrasiones dentarias
- *Erosiones dentarias
- *Acumulación de placa
- *Inflamación gingival
- *Moniliasis bucal

Los cambios que se producen en estos casos, en la flora bucal, fueron bien estudiados en los enfermos que recibían terapia radiante de cabeza o cuello. Con cantidades crecientes de dosis radiante, se encuentra una correspondiente disminución del flujo salival y un aumento del número de *S. mutans*, *Lactobacilos* y *Cándida*, y una disminución de *S. sanguis*. (31) Las zonas más vulnerables a la colonización por *Cándida* son la mucosa palatina y el dorso de la lengua.

El aumento de la aparición de nuevas lesiones de caries se da primero en las superficies radiculares expuestas (caries de cemento), tanto linguales como vestibulares. Luego aumentan las caries del esmalte en las zonas dentarias más resistentes (caras proximales de los dientes ántero-inferiores y bordes incisales). En personas con déficit crónico de secreción salival encontramos caries circunferenciales que incluyen la totalidad del esmalte. (148)

Se ha visto que una gran disminución o la desaparición de la secreción salival, tanto en el hombre como en los animales, produce un gran aumento de la actividad cariogénica.

El modelo de la rata desalivada por extirpación o ligadura de los conductos se ha impuesto para el estudio del desarrollo de caries de esmalte y cemento. (26)

En este tipo de enfermos no sólo hay una mayor susceptibilidad a las caries dental sino que también sufren la destrucción de su dentadura por erosión química y abración mecánica.

Aún en el caso de brindarle una gran atención a los procedimientos de higiene, estos enfermos presentan una tendencia a la acumulación de placa y, por lo tanto, de inflamación gingival. La mucosa lingual en particular, pero también el resto de la mucosa bucal, sufren alteraciones y lesiones, se las ve secas, quebradizas, fisuradas, con poca elasticidad y con ulceraciones. Esto último se encuentra sobre todo en los portadores de aparatos protésicos. La lengua en particular se presenta dolorosa y muy sensible a los alimentos condimentados. También, como vimos, hay trastornos gustativos en especial pérdida de la agudeza y la discriminación. (103)

En suma podemos decir que la insuficiencia de secreción salival produce dos grandes problemas:

- 1.- Dificultad en la preparación del alimento por la masticación, deglución, digestión y disfrutabilidad del mismo. También problemas en la fonovocalización.
- 2.- Un aumento de la susceptibilidad de los dientes y tejidos blandos bucales al sufrir una gran variedad de lesiones destructivas.

En muchos de estos casos es necesario realizar un tratamiento corrector para aumentar el flujo salival o para suplantarlo.

Ante esto nos enfrentamos con dos grandes grupos de enfermos:

- *Unos en los que podemos aumentar su flujo salival por estimulación, sea sialagogos gustativos o táctiles farmacológicos (Ver Tabla 8). Para sistematizar el tratamiento ver referencia. (121-222)

*Aquellos en los que no da resultado el aumento de la estimulación salival.

En este segundo grupo tenemos que recurrir a las terapias de sustitución con el uso de salivas artificiales. (134-237)

Este panorama de los trastornos que sufren las personas con disminución de la secreción salival, de alguna manera nos muestra la importancia de las funciones que ésta cumple.

TABLA 8

PRINCIPALES ESTIMULANTES DEL FLUJO SALIVAL (Sialagogos)

SIALAGOGOS NATURALES	DROGAS SIALAGOGAS
* Alimento de gusto ácido	* Pilocarpina en forma de sal cloruro o nitrato
* Tabletas de Vit. C	* Carbachol
* Acido cítrico (cristales)	* Cloruro de Betanechol
* Alimentos dulce-ácidos (libres de azúcar)	* Benzopirona
* Pastillas de limón	* Yoduro de potasio
* Rodajas de limón	* Nicotinamina y ácido nicotínico
* Bebidas ácidas o efervescentes	
* Goma de mascar (libre de azúcar)	
* Dulces (libres de azúcar)	
* Zanahoria cruda	
* Vegetales o frutos	

7. MECANISMOS DE PROTECCIÓN SALIVALES INESPECÍFICOS

7.1 Lubricación

Desde un punto de vista evolutivo la función más antigua de las GS es ser productoras de moléculas de lubricante. Estos no sólo recubren los alimentos que llegan a la boca, sino que también lubrican los tejidos blandos y los dientes, facilitando a la vez la fonovocalización.

La fina capa de lubricante que recubre el alimento ayuda el tránsito del mismo por el tubo digestivo porque lo provee de una superficie blanda que ofrece una fricción mínima durante sus desplazamientos.

Sin la lubricación apropiada, la comida se vería retenida e impactada alrededor de los dientes, haciendo difícil y desagradable la alimentación. Esto facilitaría a la vez la formación de la placa dental. Esta película lubricante continua y persistente lleva a minimizar la fricción y brinda una sensación de deslizamiento confortable y funcional.

Se sabe que los responsables de esta acción lubricante son las mucinas; su estructura molecular les permite formar una fina capa de gran capacidad de estiramiento que cumpliría las funciones de las municiones en un rulemán. (226)

La MG1 y MG2 forman esa película fluída sobre los dientes y mucosas, la cual posee gran resistencia a la tensión.

Se ha visto también que las PRPs básicas parotídeas cuando se encuentran formando complejos con la albúmina de origen sérico se transforman en un lubricante muy efectivo. Estos compuestos también forman parte -como veremos- de la película adquirida dentaria. (90)

7.2 Mantenimiento de la integridad de las mucosas

Las mucinas salivales poseen una serie de propiedades reológicas (Reología es la ciencia que estudia las deformaciones de los materiales expuestos a tensión y fuerza), entre las que podemos enumerar:

- *baja solubilidad
- *alta viscosidad
- *elasticidad
- *adhesividad

Cuando la mucina cubre las superficies mucosas estas propiedades le brindan a los tejidos una efectiva barrera contra la desecación y a la vez los protegen de algunos factores irritantes externos. (226)

Esta capa de mucina actúa como un impermeable natural que a la vez que impide la pérdida de agua, protege a las células de los cambios osmóticos.

El epitelio de la mucosa bucal es poco permeable al agua fundamentalmente por el cemento intercelular del estrato granuloso, pero la mucina le brinda una protección suplementaria. (80-133) Agregado a esto, también actúa en el control de la permeabilidad del epitelio para algunas sustancias. La fina capa salival adherida, limita la penetración de varios irritantes y toxinas que habitualmente encontramos en los alimentos. Hace a la vez más difícil el contacto de las células epiteliales con los productos de combustión del tabaco y otros carcinógenos. (3-219)

Una serie de datos provenientes de experimentos en animales refuerzan el concepto de que la capa de mucus ayuda la aislación retardando la penetración por simple interposición o porque en ella se disuelven algunos productos cancerígenos. (226)

Se ha encontrado, además, que la saliva humana es capaz de disminuir el efecto que ejercen algunos carcinógenos sobre la mutagénesis de la *Salmonella typhimurum* (Test de Ames). (164)

Algunas de las proteínas salivales pueden actuar protegiendo las mucosas digestivas más allá de la boca. Las comidas ricas en taninos junto con el consumo de tabaco y alcohol son los factores que las investigaciones epidemiológicas vinculan más directamente con el cáncer de esófago. Las PRPs salivales presentan una gran afinidad por los taninos dietarios, formando con ellos complejos que no tienen acción nociva. Es por esto que las PRPs pueden prevenir los efectos carcinogénicos de los taninos sobre todo en poblaciones que los consumen en abundancia. (151-243)

En la boca se producen en gran cantidad enzimas proteolíticas. Las principales fuentes de éstas son los microorganismos de la placa dental y del surco gingival y los polimorfonucleares en degeneración. Estas proteasas pueden lesionar los tejidos periodontales, afectar la integridad de la mucosa y causar en ellas microulceraciones. La película de mucus actúa en estos casos como una protección física de barrera pero alguna de las proteínas salivales, las fosfoproteínas que contienen cisteína en sus moléculas (cistatin S y SN)

presentan acción antiproteasa, principalmente anti-cistinoproteasa de la cual son inhibidores. También muestran actividad inhibitoria de las leucoproteasas, elastasas y de la catepsina. (108-168)

7.3 Cicatrización de los tejidos

Se ha visto que la saliva de muchos animales -en particular los ratones- aumenta la velocidad de curación y contracción de sus heridas cutáneas. (106) La presencia en la saliva de estos animales del Factor de Crecimiento Epidermal (Epidermal Growth Factor= EGF) es al parecer el responsable de esto. El EGF se encontró también en la saliva y líquidos orgánicos de otros animales. El sentido de que los animales se lamen sus heridas tendría esta explicación. (163)

El EGF es una hormona polipeptídica que presenta una gran variedad de respuestas biológicas entre las que se destacan el aumento de la proliferación y/o diferenciación del tejido epitelial. (37) Se ha detectado la presencia de EGF en varias secreciones, en particular la leche materna (38) y la saliva humana. (81). Se la ha encontrado en la secreción parotídea y submaxilar. La principal fuente bucal de EGF es la glándula parotídea. (233) Esto ha llevado a varios investigadores a plantear la relación entre el EGF y el desarrollo y mantenimiento funcional de los tejidos del tracto gastrointestinal del hombre adulto. (130-154)

7.4 Eliminación de restos y lavado bucal

El flujo de la saliva aumentado por los movimientos de labios, mejillas y lengua, remueve en forma constante las bacterias adheridas a dientes y mucosas. Esto se conoce con el nombre de acción hidrocínética fluvente de la saliva.

Simultáneamente la fina capa de mucus adherida a la mucosa, que tiene un espesor de 0.1 mm. (55) se desplaza de adelante hacia atrás, en un proceso de deglución-neoformación constante. Este movimiento de desplazamiento de la película salival adherida fue calculado por un modelo simulado en computador y posteriormente medido para distintas partes de la boca. Para flujos de reposo se encontró en la zona ántero-superior de la boca una velocidad de desplazamiento de 0.8 mm/min., mientras que para la región ántero-inferior la velocidad era de 8.0 mm/min. Con flujos de saliva estimulada estas velocidades se pueden incrementar de 2 a 40 veces. Esta deglución constante de la película mucosa arrastra adherida a ella bacterias, productos disueltos, restos celulares y alimenticios. En suma es éste uno de los mecanismos básicos de la limpieza bucal o aclaramiento bucal. Por aclaramiento entendemos la eliminación de una sustancia introducida en la boca o disuelta en la saliva en función del tiempo. (124)

Es un mecanismo similar al de las lágrimas y el pestañeo, el movimiento de las cilias en la movilización del mucus tráqueo-bronquial, a la tos y la expectoración, y sus contrapartes en los tractos digestivo y génito-urinario.

Se sabe que la retención en la boca de comida y en especial de azúcares es la principal causa de la caries dental. Es por esto que la velocidad de eliminación o aclaramiento de los mismos reviste suma importancia. Desde que Pickerill en 1912 (178) relacionó la cantidad de saliva y la caries dental se sabe que la velocidad del flujo salival tiene una relación íntima con el grado de su incidencia.

El estudio de esta relación no es sencillo, por lo cual es conveniente dividirlo en tres fases:

- *El ingreso de saliva a la cavidad bucal
- *La mezcla, distribución y disponibilidad de saliva
- *La salida de la saliva de la boca

En lo referente al volumen del flujo salival está claro que salvo en los casos de una importante interrupción del mismo, no hay estudios que muestren una clara relación entre él y la caries dental. Algunos trabajos como los de Shannon y Terry (203) realizados sobre 3.700 adultos jóvenes, mostraron que el grupo de personas con una baja incidencia de caries presentó una media de la tasa de flujo salival más alta que la del grupo con alta incidencia de caries. Esta diferencia era estadísticamente significativa. Es concebible que una pequeña diferencia en el porcentaje de concentración de algunos iones puede aparejar cambios en la susceptibilidad a la enfermedad.

En lo que tiene que ver con la mezcla y disponibilidad de saliva, sabemos que la saliva bucal mixta no se distribuye uniformemente por toda la boca y que en esto influye la ubicación anatómica de los conductos excretores, la forma y ubicación de los dientes y la posición de la mandíbula. Estas características crean diferentes compartimentos en la boca, en los cuales encontramos mezclas distintas de saliva.

Se reconoce que en la zona anterior del maxilar inferior se retiene más saliva que en otras zonas de la boca. Que en la superficies lisas de los dientes (principalmente vestibular, palatino y lingual) hay en todo momento más saliva disponible que en las restantes caras y en particular en los puntos y fisuras. Esto como vimos también influye sobre la velocidad de desplazamiento de la película salival adherida a la mucosa y a los dientes. (55)

Esta distribución y compartimentación de la saliva en la boca, afecta el metabolismo de la placa dental. Luego de un enjuagatorio azucarado la caída del pH es mayor en las zonas donde la saliva llega con mayor dificultad. (63-118)

Los datos que aporta la epidemiología sobre la frecuencia de las lesiones de caries en las distintas piezas dentarias y en sus caras, apoya sin duda estas conclusiones. De esto surge evidentemente que en las regiones de la boca o en las superficies de los dientes donde la disponibilidad de saliva es menor, limitada o insuficiente hay mayor predisposición al desarrollo de lesiones de caries. (221)

En lo referente a la deglución de la saliva y su relación con la caries es uno de los temas mejor estudiados. Tenemos aquí que incorporar el concepto de aclaramiento bucal ya citado anteriormente; por ello entendemos el tiempo que demora una sustancia introducida en la boca en volver a sus niveles normales, en otras palabras, medir la capacidad y efectividad de los mecanismos homeostáticos bucales.

Ya vimos el papel de los azúcares fermentecibles en el desarrollo de la caries. Los factores que influyen en su aclaramiento bucal son de fundamental importancia en la dinámica del desarrollo de lesiones cariosas. (40)

Dawes estudió este tema y propuso un modelo matemático para explicar el aclaramiento bucal del azúcar fermentable. (50) Del análisis de este modelo surge la importancia de la tasa de flujo salival de reposo y de los volúmenes líquidos que hay en la boca antes y a posteriori de una deglución. Estos son los parámetros principales que influyen sobre el tiempo de aclaramiento o limpieza del azúcar en la boca. Una tasa de flujo de reposo alta, un mayor volumen inicial y uno menor final hacen disminuir el tiempo de limpieza bucal para el azúcar. Sreebny (223) estudió en particular el aclaramiento bucal de la sacarosa. Encontró que se podían definir dos fases: una rápida, de una duración de cerca de 6 minutos, seguida por una más lenta de unos 15 minutos de duración. El explica esto en función de que al inicio hay un mayor flujo salival debido a la estimulación gustativa dulce, y luego ésta disminuye por la adaptación del umbral de los receptores gustativos ante el estímulo sostenido. (74)

Si recordamos que:

La cantidad de sacarosa necesaria para que el *S. mutans* produzca ácido láctico en concentraciones suficientes para afectar el esmalte dentario es inferior al umbral gustativo.

*Que existe una relación inversa entre la concentración de azúcar en la saliva y el pH de la placa (más azúcar en la saliva, pH más bajo en la placa). (24)

Se comprende la importancia del flujo salival en la determinación de demineralizaciones iniciales localizadas en el esmalte.

Hay que tener en cuenta también que el aclaramiento del azúcar en la vecindad de la placa depende del flujo de la saliva de reposo. Sin duda la velocidad de desplazamiento de la fina película salival adherida (factor de aclaramiento) puede ser un detalle importante para determinar la patogenicidad de la placa. La dinámica de la difusión del azúcar o del ácido desde la placa a la película está en función de la velocidad de ésta y -por lo tanto- la velocidad de la película es uno de los determinantes del desarrollo de demineralizaciones localizadas. (52)

Otros factores que también deben ser tenidos muy en cuenta por su influencia son la presencia de zonas de retención de alimentos, la capacidad de adherencia de los mismos a los dientes, etc. De todas formas el flujo de la saliva de reposo es de fundamental importancia en el desarrollo de decalcificaciones y lesiones de caries por su función hidrocínética de limpieza.

7.5 AGREGACIÓN BACTERIANA

Además de los medios físicos ya analizados (arrastre por flujo, deslizamiento posterior de la fina capa de mucus con bacterias adheridas que cubre las paredes bucales), la saliva puede interferir con la adherencia bacteriana a través de una serie de otros mecanismos que dependen de interacciones moleculares.

La capacidad de interferir con la adherencia bacteriana (es decir, impedir la unión de los microorganismos a la superficie de las células epiteliales de la mucosa) es la principal característica del sistema de la inmunoglobulina A secretoria. (159)

La actividad del sistema inmune específico será analizada más adelante, aquí nos referiremos a las interferencias y a la aglutinación no específica.

Además de los anticuerpos específicos encontramos en la saliva una serie de macromoléculas (como la mucina) algunas con una gran actividad en enmascarar o competir con las bacterias por los sitios de adhesión (receptores) de las superficies mucosas. (226)

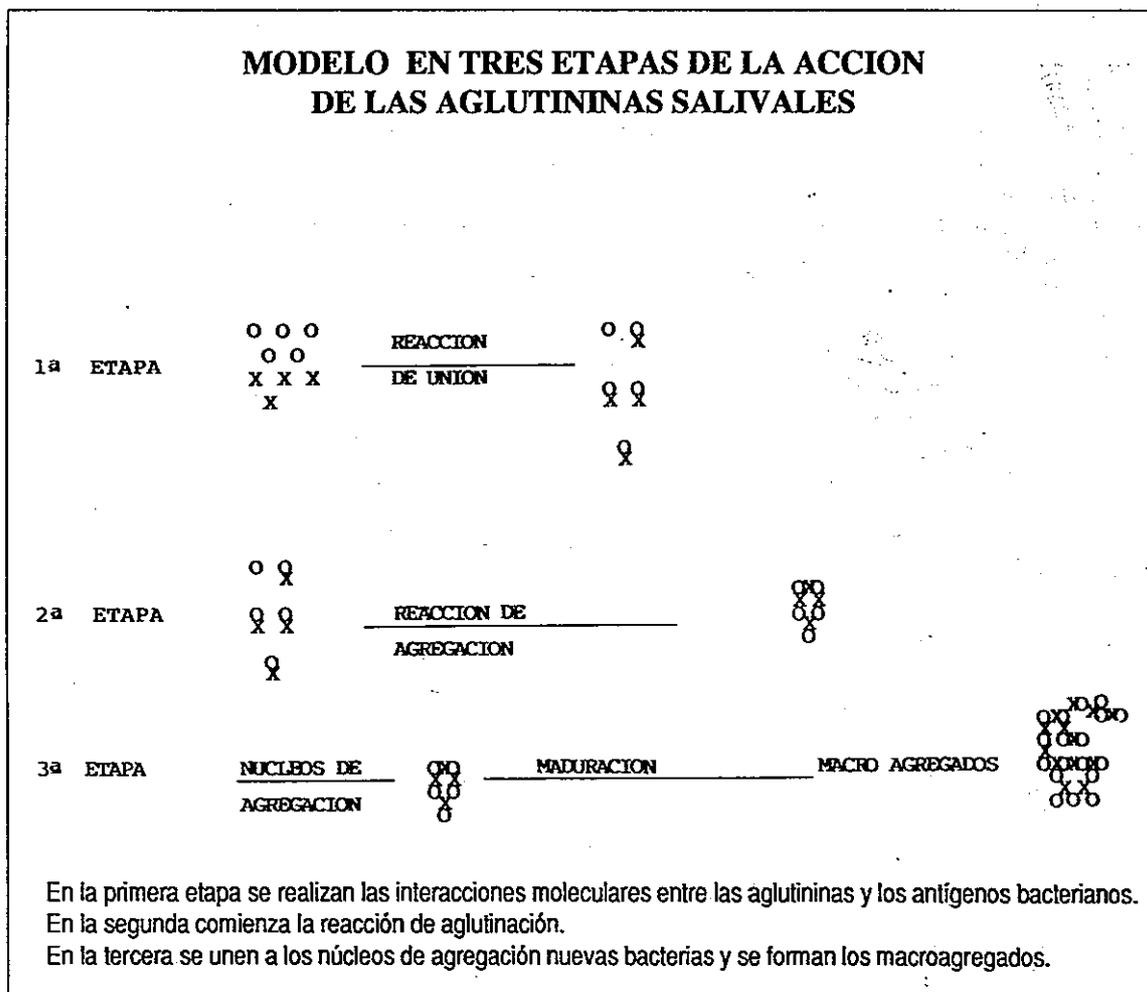
Algunas de estas macromoléculas actúan como aglutinantes o produciendo agregación bacteriana. De esta manera se dificulta la adherencia de las bacterias, lo que favorece su aclaramiento. Son más fácilmente deglutidas o expectoradas las bacterias aglutinadas. (137)

Emilson y col. (61) demostraron que el principal mecanismo por el que la saliva impedía o dificultaba la instalación de mutans streptococci en la boca humana, es su capacidad de aglutinar *S. mutans*.

Las macromoléculas de la mucina le ofrecen a las secreciones un mecanismo flexible que les ayuda a actuar sobre un gran número de antígenos bacterianos. Las interacciones saliva-bacterias fueron investigadas por Clark y Gibbons (41) con el objetivo de medir su efectividad en interferir con la adhesión de éstas a la hidroxiapatita. Trabajaron con *S. mutans* y estudiaron su capacidad de adherirse a discos de hidroxiapatita antes y luego de ser suspendidos en saliva humana. Los *S. mutans* que habían estado en contacto con la saliva disminuían su adsorción a los discos en cerca de 30 veces, con respecto a los que no estuvieron en contacto con ella.

Además de la S-IgA y las mucinas encontramos en la saliva, varias proteínas que producen agregación bacteriana: una serie de aglutininas parotídeas (15-16-65-187-191), la lisozima (179) y las glicoproteínas básicas parotídeas. (208)

FIGURA 2



En la figura 2 podemos apreciar un modelo en tres etapas de la agregación producida por las aglutininas salivales.

Mecanismos simples como los fuertes enlaces de calcio también contribuyen a la aglutinación bacteriana. Determinar cuándo y con qué frecuencia estas interacciones se efectúan en la boca y su relación con los hallazgos experimentales es sin duda el desafío del futuro.

7.6 Actividad antibacteriana directa

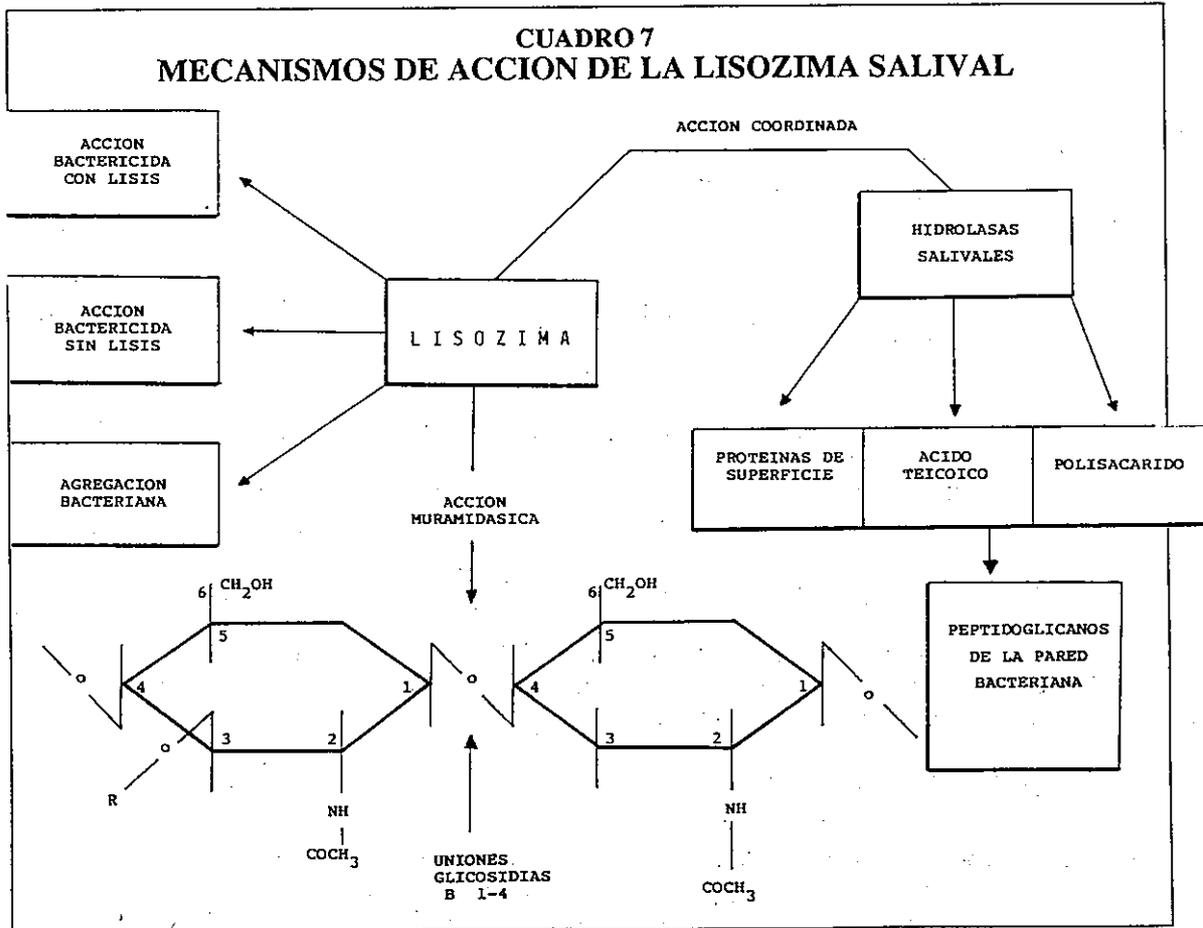
En la saliva encontramos múltiples sistemas antibacterianos. Un grupo de las proteínas salivales (lisoxima, PRPs, lactoferrina y peroxidasa salival) presentan actividad antimicrobiana directa. Actúan en forma coordinada entre ellas y con otros componentes salivales, inhibiendo la actividad bacteriana, destruyéndolas,

impidiendo su adhesividad y multiplicación o interfiriendo con la producción de ácidos.

7.6.1. Lisozima

La lisozima es una enzima fuertemente catiónica que puede producir lisis en las bacterias orales en particular *S. mutans* y *Veillonella*. Esto es debido a su gran afinidad de unión con la superficie de la célula bacteriana. Puede interactuar con los aniones salivales de baja densidad de carga como el tiocianato, perclorato, yoduro, bromuro, nitrato, cloruro, fluoruro y bicarbonato y esta combinación de la enzima con algunos de ellos, contribuye a la desestabilización de la membrana bacteriana por la activación de la autólisis (un mecanismo de autodestrucción). (182-235)

Otro de los mecanismos utilizados por esta enzima es su acción muramidásica que consiste en atacar las uniones glucosídicas B 1-4 de los péptidoglicanos de la pared bacteriana. En este tipo de actividad actúa coordinadamente con las hidrolasas salivales que son capaces de atacar previamente las sustancias que protegen o enmascaran los péptidoglicanos parietales (proteínas de superficie, ácido teicoico y polisacáridos). Esto permite y facilita la acción posterior de la lisozima.



Hay datos experimentales sugerentes de que es capaz de "matar" algunas bacterias sin lizarlas (*S. mutans*); esto al parecer tiene relación con la interacción lisozima-membrana celular bacteriana, pero el mecanismo todavía no está dilucidado. (115)

Además actúa inhibiendo el crecimiento y la formación de colonias bacterianas. Es capaz también de reducir la incorporación de glucosa a las células bacterianas disminuyendo, por lo tanto, su producción de ácido. (107-231-232)

Otros péptidos catiónicos salivales -como las PRHs de la saliva parotídea- también tienen una acción inhibitoria del crecimiento bacteriano y efectos bactericidas sobre varios microorganismos bucales. Su mecanismo de acción no ha sido todavía aclarado. (141)

7.6.2 Lactoferrina

La lactoferrina es una proteína del grupo de las transferrinas que se caracteriza por su enlace coordinado con iones metálicos. Es la proteína de las glándulas exócrinas equivalente a la transferrina (proteína sanguínea con afinidad por el hierro). Presenta la propiedad de unirse en forma preferencial con el ion férrico (Fe^{+3}) con una afinidad muy alta 10^{36} y con el anión bicarbonato.

Esta gran afinidad por el hierro es la que al parecer le da sus propiedades bacteriostáticas frente a varios microorganismos aerobios y facultativos.

Estudios inmunohistoquímicos han demostrado que el origen de esta enzima serían las células acinares de las glándulas. Es también un componente importante de los gránulos específicos de los polimorfonucleares.

Esta propiedad de captar, por su gran afinidad, los iones Fe^{+3} del medio hace que compita favorablemente con los quelantes de hierro bacterianos (receptores) impidiendo así que los microorganismos accedan al pool medio ambiental de Fe^{+3} y no puedan -por lo tanto- utilizarlo en su metabolismo. Esta actividad bacteriostática se conoce con el nombre de Inmunidad Nutricional pues le quita nutrientes esenciales a las bacterias que lo necesitan para su metabolismo.

La lactoferrina es también capaz de ejercer efectos bactericidas y bacteriostáticos sobre el *S. mutans* y sobre otros microorganismos a través de mecanismos diferentes a la privación de Fe^{+3} . (11-128) Para esto se requiere que su molécula no esté unida al Fe^{+3} (apolactoferrina); estos efectos no son reversibles como lo es la inmunidad nutricional. Pero para actuar de esta manera necesita un acceso directo a la superficie celular bacteriana, por lo que las cubiertas bacterianas externas (cápsula y pared) dificultan su acción. Si bien el mecanismo de acción de este efecto bactericida no se conoce, se sabe que en el caso de personas cuyos neutrófilos presentan deficiencia de lactoferrina estas células no tienen la capacidad de matar ciertas bacterias. Estos individuos presentan alteraciones inmunitarias e infecciones a repetición. (114)

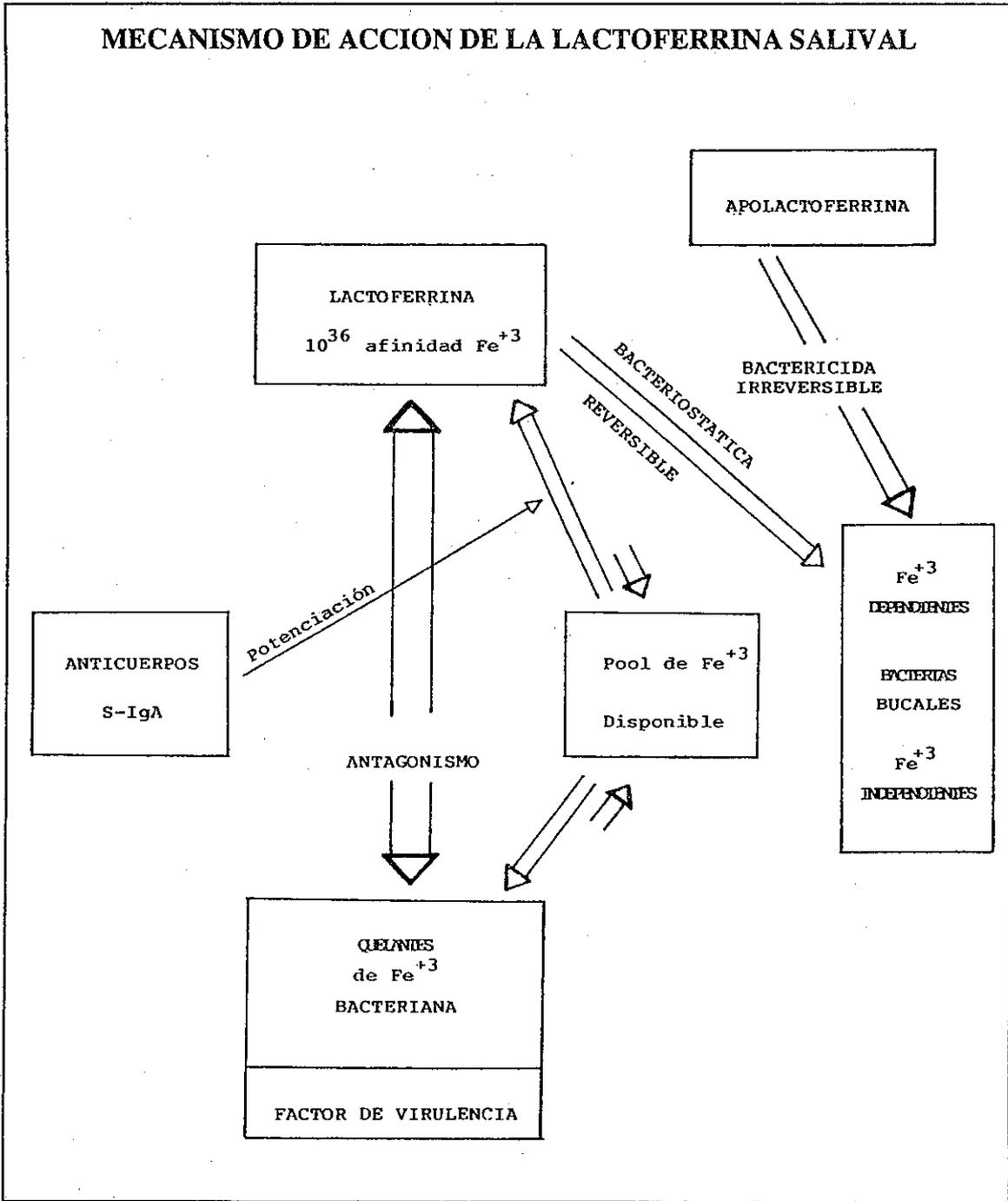
Por otro lado, se ha visto que la S-IgA se puede unir a la lactoferrina y aumentar así su capacidad de secuestrar hierro. (244)

7.6.3 Peroxidasa salival

La peroxidasa de la secreción salival es muy parecida a la de la secreción mamaria, por esto algunos autores la denominan lactoperoxidasa. Si bien están relacionadas antigénicamente se encuentran diferencias significativas en lo referente a sus propiedades como enzima, por lo cual es más correcto llamarla peroxidasa salival. (229) Esta enzima es parte de un sistema antibacteriano que cataliza la oxidación del tiocianato salival (SCN)

CUADRO 8

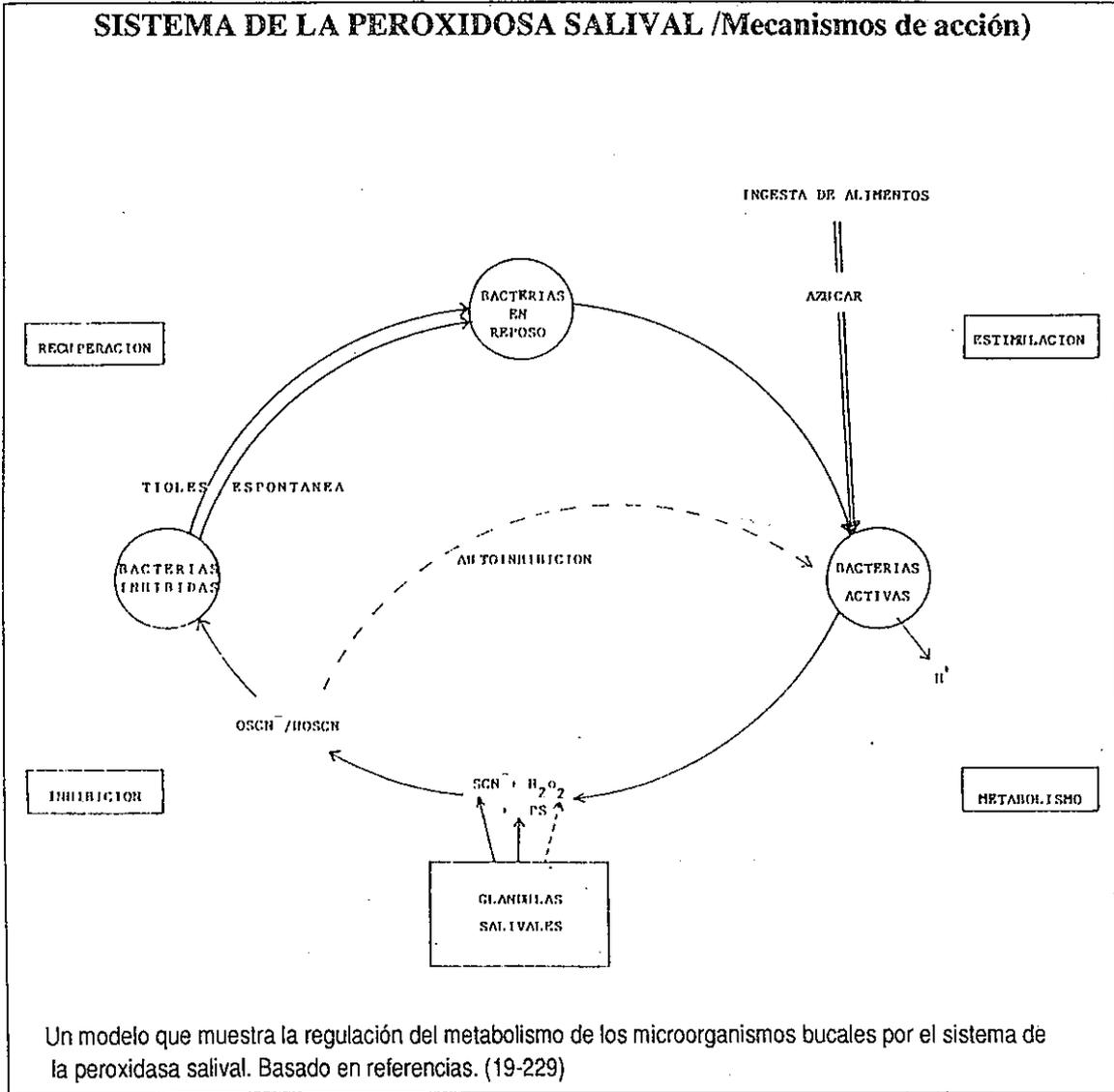
MECANISMO DE ACCION DE LA LACTOFERRINA SALIVAL



por el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) producido por las bacterias como, por ejemplo, el *S. sanguis*. Esta reacción da origen a productos fuertemente oxidantes, fundamentalmente el ion hipotiocianato ($OSCN^-$) y el ácido hipotiocianico ($HOSCN$).

CUADRO 9

SISTEMA DE LA PEROXIDASA SALIVAL /Mecanismos de acción)



Un modelo que muestra la regulación del metabolismo de los microorganismos bucales por el sistema de la peroxidasa salival. Basado en referencias. (19-229)

Estos productos oxidan los grupos sulfidrilos de los sistemas enzimáticos bacterianos responsables del transporte celular de la glucosa y de la glicólisis lo cual afecta en forma importante la producción de ácido y el crecimiento bacteriano. (227) Esta inhibición es en general reversible, si al sistema se le agrega algún agente reductor. La actividad de esta enzima es mayor a pH bajo, quizás debido a la facilidad con que el $HOSCN$ difunde a través de la membrana celular y ataca las enzimas intracelulares. (104)

Las GS concentran el SCN⁻ de la sangre. Los niveles de este ion en la saliva son de 0.1 a 5 mM. El H₂O₂ llega a la saliva a partir de dos fuentes principales: los leucocitos y la actividad bacteriana (principalmente estreptococos y lactobacilos). (122)

La acción de la peroxidasa salival contra el *S. mutans* es potenciada en forma significativa por su interacción con la S-IgA. (228)

El efecto de protección que ejercen todas las proteínas con acción antibacteriana puede ampliarse por la interacción entre ellas y de ellas con la mucina de alto peso molecular. Esta última cumple el papel de concentrar el potencial protector del medio ambiente bucal que sobre la mucosa ejercen las proteínas de acción antimicrobiana, entrapando e inactivando a los microorganismos. (226)

En la actividad antimicrobiana hay que tener en cuenta el aporte del exudado gingival en particular cuando la encía está inflamada. A través de esa vía llegan a la boca los anticuerpos séricos contra los microorganismos bucales, especialmente del tipo IgG, células fagocitarias y productos antimicrobianos liberados por ellas (lisozima, lactoferrina, mieloperoxidasa). (144)

Todas estas proteínas salivales estudiadas presentan un amplio rango de efectos antibacterianos in vitro, entre los que vimos:

- *agregación bacteriana con inhibición de adherencia a los tejidos bucales (lisozima, S-IgA)
- *Bacteriolisis o disrupción de la membrana celular (lisozima)
- *Inhibición del transporte de azúcares y de la glicolisis (lisozimas, peroxidasa salival)
- *Bacteriostasis por secuestro del hierro disponible o muerte celular por la producción de radicales hidroxílicos (lactoferrina)

La multiplicidad de efectos in vitro muestra la dificultad en determinar el papel de estas proteínas in vivo. Estas dificultades se pueden visualizar más claramente si vemos además la multiplicidad de sinergismos y antagonismos descriptos entre ellas.

Como ejemplos podemos enumerar:

- *La lactoferrina con la S-IgA potencian la producción de OSCN⁻ lo que determina una actividad mayor de la peroxidasa salival. (228)
- *El OSCN⁻ a su vez potencia la acción antimicrobiana de la lisozima. (180)
- *La S-IgA y la peroxidasa salival pueden bloquear el efecto bactericida de la lactoferrina. (128)
- *La S-IgA puede unirse a la lactoferrina y aumentar su capacidad de secuestro de hierro. (244)
- *La lisozima a su vez se puede unir a la S-IgA y tener una acción directa contra el blanco bacteriano específico determinado por la S-IgA. (79)

Estas interacciones y otras que sin duda existen son la razón de lo difícil de apreciar los efectos reales que tienen todas ellas sobre la ecología bucal. Hay que considerar a estas proteínas como un sistema integrado.

Personas con igual o similar nivel de una de ellas pueden presentar diferentes concentraciones de otras y por tanto esto influye en la actividad de la primera.

En algunos estudios realizados en los últimos años se ha visto que los patrones de distribución individual de las distintas concentraciones de estos productos pueden agruparse en siete. Cada uno de estos 7 grupos de personas presentan perfiles similares de lisozima lactoferrina, peroxidasa salival, S-IgA. Se ha visto que la peroxidasa salival es la de mayor importancia para la determinación de los grupos, seguida por la lisozima,

lactoferrina y S-IgA.(180-189) La comparación de la actividad antibacteriana de la saliva de cada uno de estos grupos es un trabajo en marcha cuyos resultados pueden dar luz sobre este problema.

7.7 Actividad antimicótica

En los últimos años se encontró que la saliva parotídea tiene actividad antimicótica al parecer por efecto de las PRHs (neutras y básicas). Pollack y Col. (181) demostraron que las PRHs básicas podían provocar una pérdida de vitalidad a más del 99% de los hongos en un cultivo de *Cándida albicans* a concentraciones de 25 µg/ml. Estas concentraciones son comparables con las salivales.

Otros investigadores encontraron también que las PRHs neutras presentaban una fuerte acción inhibitoria de la germinación del *C. albicans* en concentraciones de 2 µg/ml. (169-170)

7.8 Actividad antiviral

Además de su acción de ayuda al mantenimiento del balance de la flora bacteriana, la secreción salival puede ejercer influencias de modulación sobre los virus. Los anticuerpos secretorios S-IgA, son capaces de neutralizar directamente virus. Son efectivos contra rinovirus y poliovirus y aún pueden ayudar a inhibir la transmisión del virus de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida (VIH) vía saliva. (8-21)

La mucina también muestra actividad antiviral; puede proteger contra el virus del Herpes simple y contribuir a una acción anti VIH. (73-77-98)

De todas maneras la saliva no presenta un gran espectro de actividad antiviral tanto que varios virus pueden cultivarse en ella y en otros la saliva es una de las vías de infección preferencial. (21-166)

7.9 Mantenimiento del pH

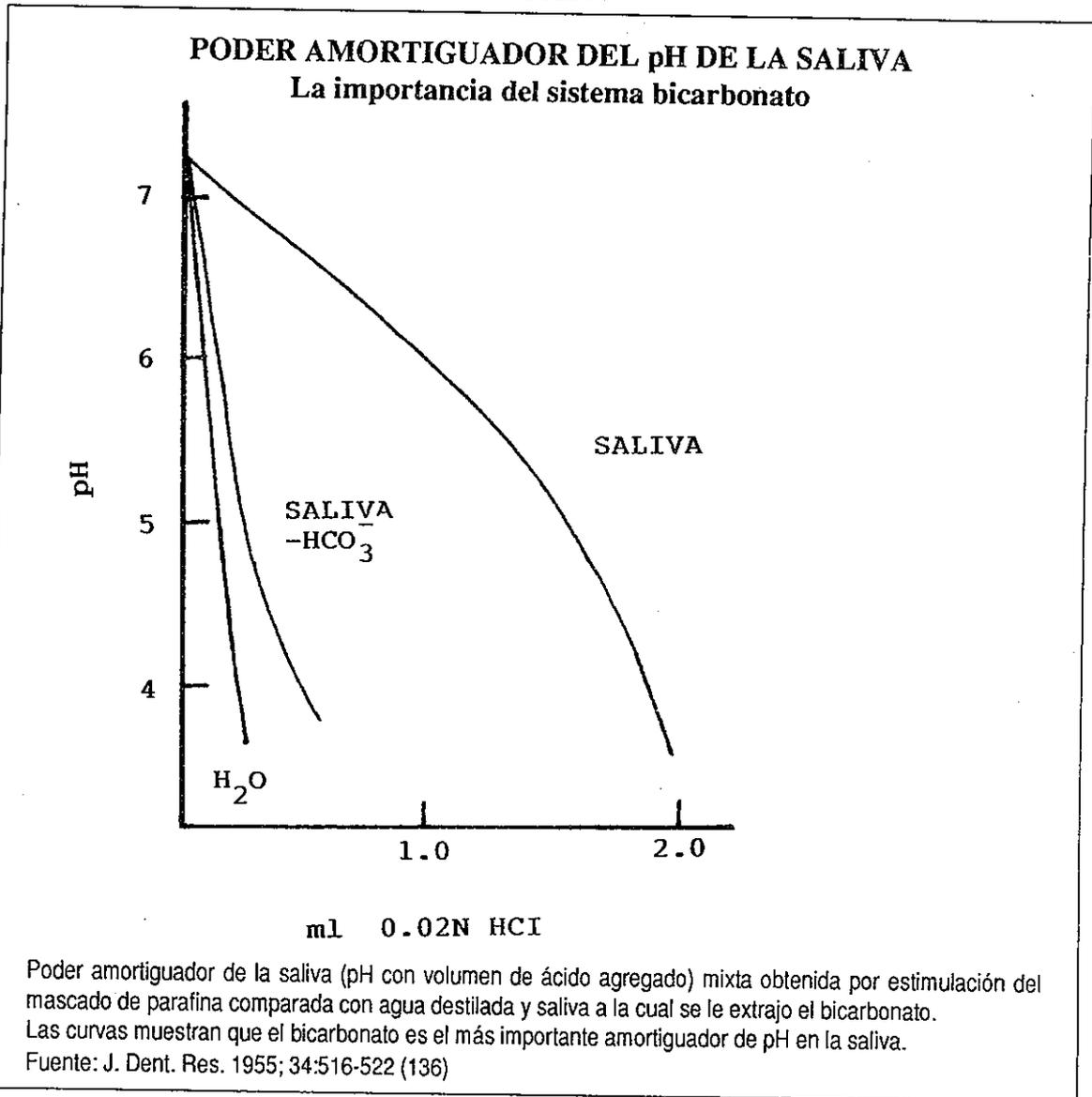
La secreción salival ayuda a mantener el pH de la cavidad bucal y la placa bacteriana en una zona relativamente neutra. Luego de deglutida también influye en el pH del esófago.

El poder amortiguar (la capacidad de resistir a los cambios de pH cuando se agrega un ácido o un álcali) de la saliva, una solución compleja puede variar dependiendo del rango de pH en el cual estamos. Esto es debido a que en la saliva coexisten varios sistemas amortiguadores que poseen una mayor o menor efectividad en zonas de pH diferente. Los sistemas amortiguadores principales son: bicarbonato, fosfato y proteínas.

La remoción de los bicarbonatos trae aparejada una reducción importante de la capacidad amortiguadora salival.

- *Por un lado el bicarbonato y el fosfato. Por otro, luego de difundir dentro de la placa, las PRHs, las cuales también presentan acción amortiguadora.
- *Las bacterias pueden transformar la urea salival en amonio por acción de la ureasa y esto puede neutralizar algo de ácido.
- *Los péptidos y aminoácidos salivales pueden ser decarboxilados para formar mono-aminas y poliaminas en un proceso que consume H⁺. (239)
- *La arginina y los péptidos de ella pueden formar amonio y putrecina (una poliamina) que son capaces de elevar el pH de la placa. (119)

FIGURA 3



El sistema de bicarbonato es el más importante; el de fosfato sólo juega un papel secundario. Las proteínas pueden no ser tenidas en cuenta para rangos de pH entre 7.5 y 6, pero por debajo de él y a nivel de la placa dental cobran importancia.

En la placa, donde el ácido es el producto final de la vía metabólica de gran parte de las bacterias que utilizan los carbohidratos para obtener energía, la secreción salival contribuye a regular el pH a través de varias vías.

Es sabido por estudios utilizando electrodos intraplaca, que cuando se bañan los dientes con una solución azucarada, inmediatamente se produce un rápido y prolongado descenso del pH en las caras proximales de los mismos. El simple acto de masticar una pastilla de parafina, o de goma de mascar sin azúcar (con sorbitol, manitol, xilitol o aspartane) se produce una rápida elevación del pH a la zona neutra. Esto es debido a que la masticación de la goma impulsa la saliva hacia esas zonas dentarias protegidas. (112)

En la boca y el esófago el principal regulador del pH, especialmente durante la ingestión de alimentos sólidos y bebidas, es el sistema bicarbonato. La concentración de él, como vimos, varía directamente con la tasa de flujo. (56) Durante la secreción de reposo el contenido de bicarbonato es bajo; es entonces que la PRHs y en menor grado los fosfatos son los principales amortiguadores.

En los últimos años ha sido objeto de estudio la importancia de la saliva en la depuración o aclaramiento del ácido a nivel esofágico (reflujo gastroesofágico). Se ha encontrado que la saliva juega un papel importante en esa función. (100-101)

Al parecer el sistema bicarbonato es más importante que el "lavado" del esófago por la saliva. Un elemento adicional que refuerza esto, es la comprobación de la existencia de un reflejo esofágico-salival. Cuando se estimula con ácido la mucosa de la zona inferior del esófago aumenta el flujo salival. (102) Al parecer además de la capacidad amortiguadora salival, la actividad motora esofágica y su disfunción juegan también un papel importante en la etiología del reflujo gastro-esofágico. (5)

8. MECANISMOS INMUNITARIOS ESPECÍFICOS

Como vimos, junto a los mecanismos de defensa inespecíficos, se desarrolla el sistema inmunitario específico de adaptación (sistema linfocito-plasmocito-inmunoglobulina). En las superficies mucosas coexiste con la inmunidad inespecífica un sistema inmune específico cuya base anatómica es el SIMC y su Ig principal es la S-IgA.

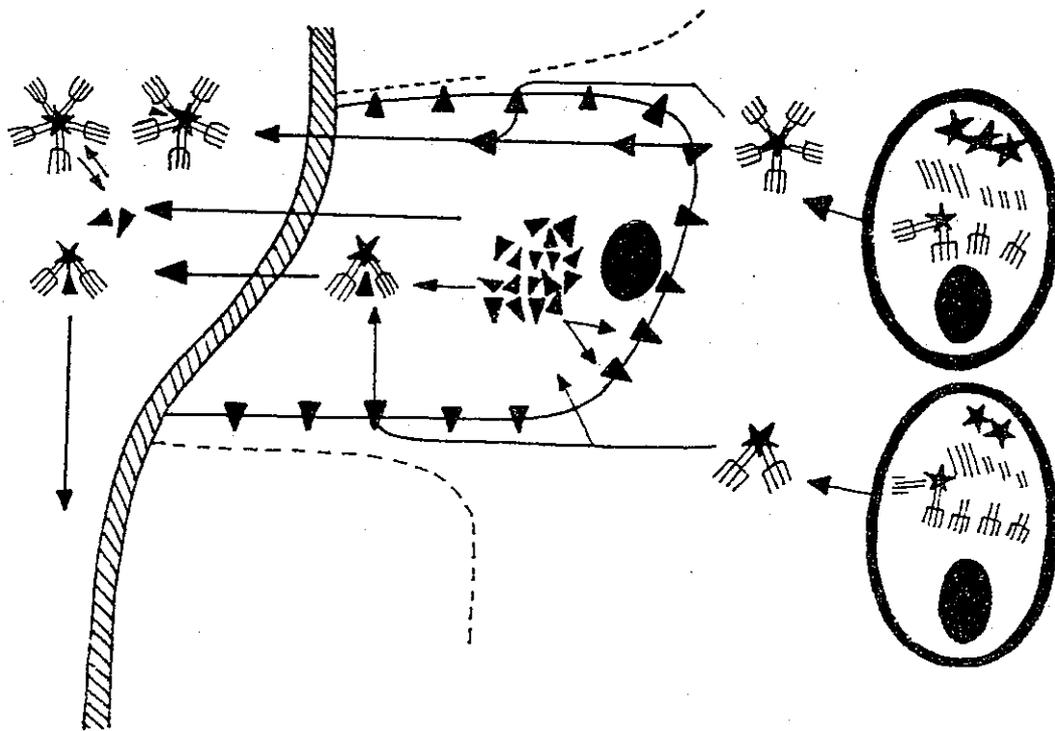
La S-IgA es un dímero de la IgA sanguínea. En las GS ésta es sintetizada por los plasmocitos asentados en ellas y provenientes de otras partes de SIMC, principalmente del GALT. (28) Las amígdalas también aportan algunas de estas células aunque en menor cantidad. (30)

En los lugares de origen los linfocitos "vírgenes" tomaron contacto por primera vez con un antígeno y fueron sensibilizados, es decir, que se les desarrolló la especificidad. (Figura 1). Posteriormente migraron a las glándulas. No todos los linfocitos de las GS son plasmocitos maduros, ni aún linfocitos sensibilizados (pre-plasmocitos); también se asientan en ellas linfocitos "vírgenes", los cuales pueden ser sensibilizados localmente. En especial en las GS_m se han encontrado acúmulos linfoideos asociados a sus conductos, denominados DALT (de Duct Associated Linfoid Tissue), que pueden ser el lugar de encuentro de ellas con antígenos locales. Este contacto jugaría el mismo papel que el primer encuentro de linfocitos vírgenes y antígenos que ocurre en el GALT, es decir, los sensibiliza primero y los madura a plasmocitos productores de S-IgA específica. (160-161)

Las dos moléculas de IgA que la forman están unidas por una pieza de unión llamada cadena J. Esta es producida por células linfoides asociadas a todas las glándulas exócrinas. Este conjunto de las dos moléculas de IgA y la cadena J, a su vez, se unen a un polipéptido estabilizador que le sirve de transportador, hasta la excreción en la luz ductal. Este transportador se conoce con el nombre de pieza secretoria o SC. Este polipéptido es sintetizado por las células epiteliales serosas glandulares. (29) El proceso de ensamblaje y excreción de la S-IgA se puede apreciar en la Figura 4.

FIGURA 4

REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LAS ETAPAS DE PRODUCCION
TRANSPORTE Y SECRECION DE S-IgA y S-IgM



- ▲ = Pieza Secretoria SC
- ★ = Cadena J
- Y = Inmunoglobulina

En este esquema se ve la síntesis y ensamblado de la S-IgA y S-IgM en las glándulas salivales. La IgA e IgM, junto con la pieza de unión J, se sintetizan y ensamblan en los inmunocitos (plasmocitos) glandulares. La pieza secretoria SC es sintetizada por las células glandulares y se expresan como receptores en la parte basal y lateral de la misma. El conjunto Ig-J se une a los receptores SC que ofician de transportadores transcelulares hasta el polo luminal y son escretadas. También se encuentran piezas secretorias no unidas al IgA o IgM en la secreción salival.

En la figura 5 podemos ver el origen y la participación relativa de las distintas fuentes de los anticuerpos de la cavidad bucal.

PAPEL DE LOS ANTICUERPOS EN LA CAVIDAD BUCAL

8.1 Anticuerpos S-IgA

Los anticuerpos secretorios según una imagen acuñada por Mac Farlan Burnet, son como una “pintura antiséptica” que cubren las mucosas. El mecanismo básico de su acción es interferir y prevenir la adherencia de las bacterias a los receptores de la mucosa. En el Cuadro 10 resumimos sus principales funciones biológicas.

CUADRO 10

FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LA S-IgA

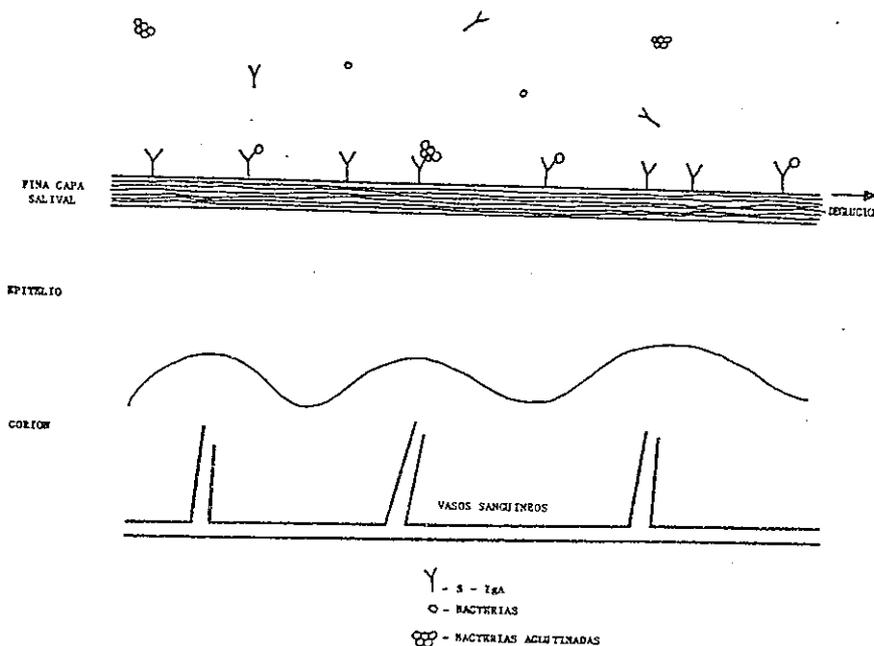
- 1.- Inhibición de la adherencia microbiana a las superficies mucosas por:
 - * Agregación de los microorganismos
 - * Reducción de la hidrofobicidad y de la carga negativa
 - * Bloqueo de las adhesinas microbianas
 - 2.- Neutralización de virus
 - 3.- Neutralización de toxinas y enzimas
 - 4.- Oponización para los polimorfonucleares neutrófilos y los macrófagos mucosos
 - 5.- Inhibición de la penetración de antígenos a través de las superficies mucosas
 - 6.- Mediación de la actividad bactericida dependiente de los monocitos.
 - 7.- Incremento de la actividad de algunas de las sustancias antibacterianas no específicas de las secreciones externas.
-
-

La actividad antiadherente se realiza fundamentalmente por la unión de los anticuerpos S-IgA a la fina capa de mucus que cubre las mucosas. Desde esa posición actúa como un “receptor específico externo” compitiendo favorablemente con los de las células epiteliales de la mucosa. (89)

Las bacterias unidas a las S-IgA empotradas en la capa de mucus que fluye constantemente y es deglutida se ven impedidas de adherirse a las mucosas y a la vez son eliminadas de la boca. (Figura 6)

FIGURA 6

PAPEL DE BARRERA DE LA MUCOSA BUCAL



Vemos en esta figura un esquema de la mucosa bucal y su papel de barrera. En esto vemos como la fina capa de saliva adherida recubre la mucosa separándola de las bacterias y a su vez como los anticuerpos secretorios actúan como receptores externos que fijan los microorganismos sobre esa capa móvil impidiendo el contacto con el epitelio.

Como ya vimos, la S-IgA produce la aglutinación bacteriana. Es capaz de aglutinar cepas de *S. salivarius* y de esa forma dificultar su adhesión y facilitar su deglución. (248)

La interferencia de estos anticuerpos a la adhesividad de las bacterias a los tejidos duros dentarios, en especial a la hidroxiapatita del esmalte, es discutida y no está clara. (76) La validez de este mecanismo, de alguna manera, está apoyado por los estudios de vacunación anti-carie en roedores, donde la inducción de anticuerpos S-IgA anti-*S. mutans* en su saliva inhibe la adhesión de estos microorganismos al diente, dando una protección inmune en estos animales. (23) La única demostración experimental en el hombre, hasta el momento, de una respuesta S-IgA positiva ante un antígeno administrado por vía digestiva es el trabajo de Smith y Col. (217) Estos investigadores administraron como antígeno, la enzima glucosiltransferasa del *S. sobrinus* junto a un adyuvante de fosfato de aluminio y obtuvieron una respuesta positiva de corta duración. Por esta vía no se ha logrado en el hombre una protección inmune efectiva.

La S-IgA también interactúa con las sustancias de acción antibacteriana no específicas creando una red de sinergismos y potenciaciones.

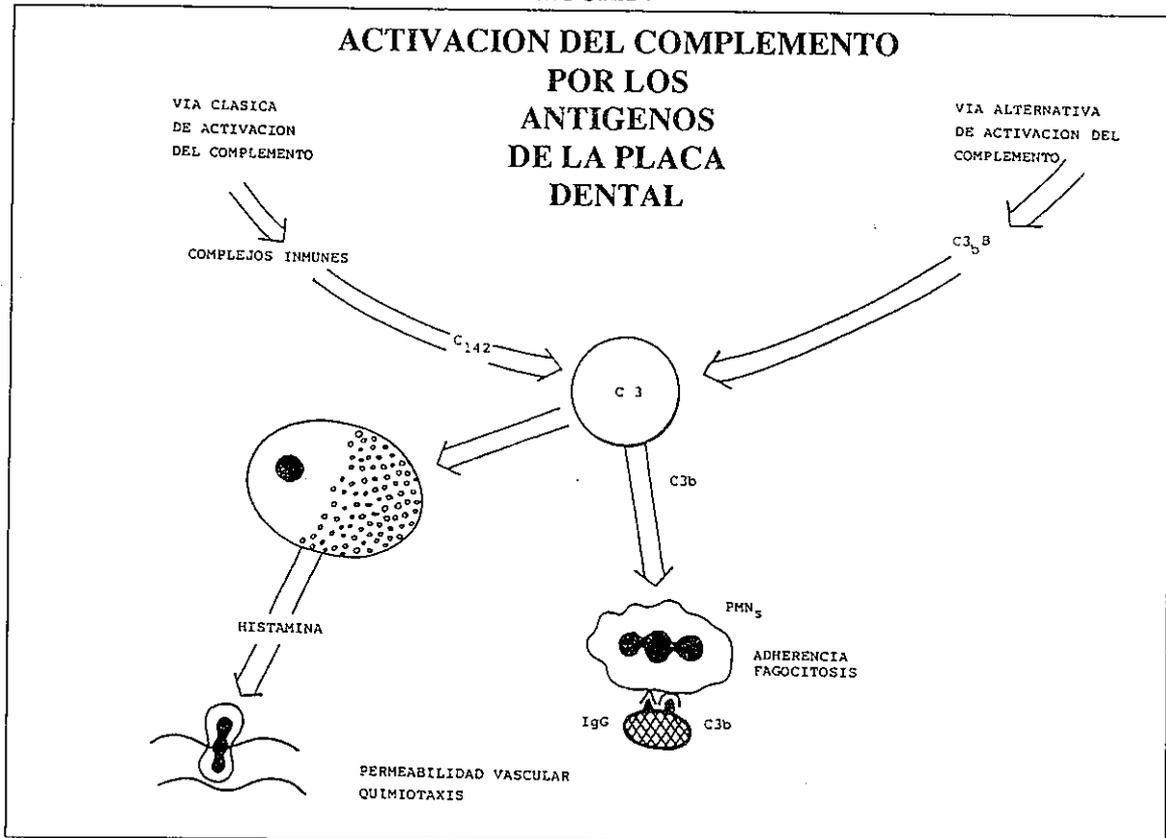
8.2 Los anticuerpos S-IgM

La importancia de los anticuerpos S-IgM en la inmunidad mucosa no está del todo clara, pero las personas con deficiencia de S-IgA presentan por compensación una mayor producción de S-IgM. (10)

8.3 Los anticuerpos IgG

La importancia de los anticuerpos IgG en el exudado gingival (principal fuente) está relacionada con los microorganismos de la placa dental y en particular con los de la placa subgingival que recubre las paredes de la bolsa patológica. Sabemos también que el desencadenamiento local de los procesos inmunitarios locales iniciados por la estimulación del complemento por la vía clásica o la alternativa, juegan un importante papel en la fisiopatología de la enfermedad paradencial. (173)

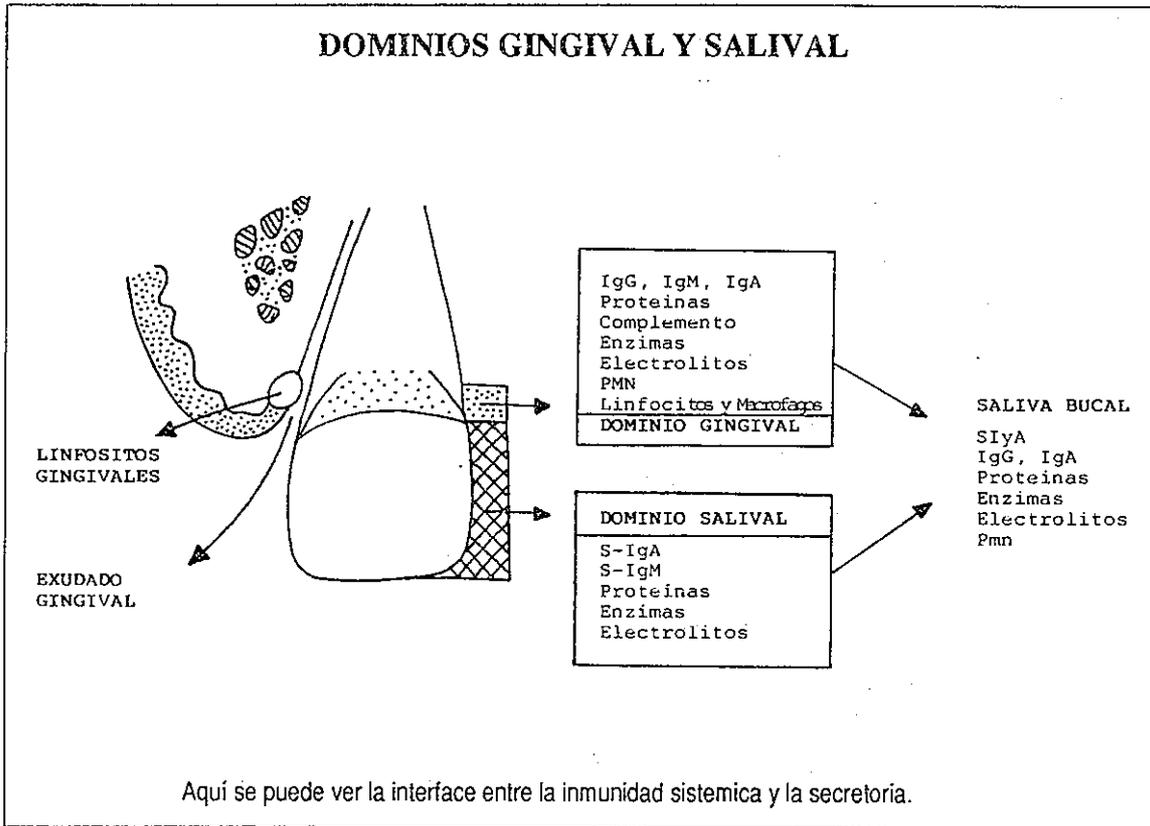
FIGURA 7



Por la propia ubicación anatómica, la zona del diente que más fácilmente es bañada por los anticuerpos IgG, es el tercio gingival de la corona dentaria que se conoce como el dominio inmunitario gingival. El resto de la superficie dentaria expuesta al medio bucal se conoce con el nombre de dominio salival, en donde predominarían los anticuerpos S-IgA. (Figura 8)

Durante la década de los '70 se consideraba que los anticuerpos IgG no intervenían decisivamente en la incidencia de la caries dental. La inducción de la inmunidad sistémica anti-S mutans mediada por IgG en

FIGURA 8



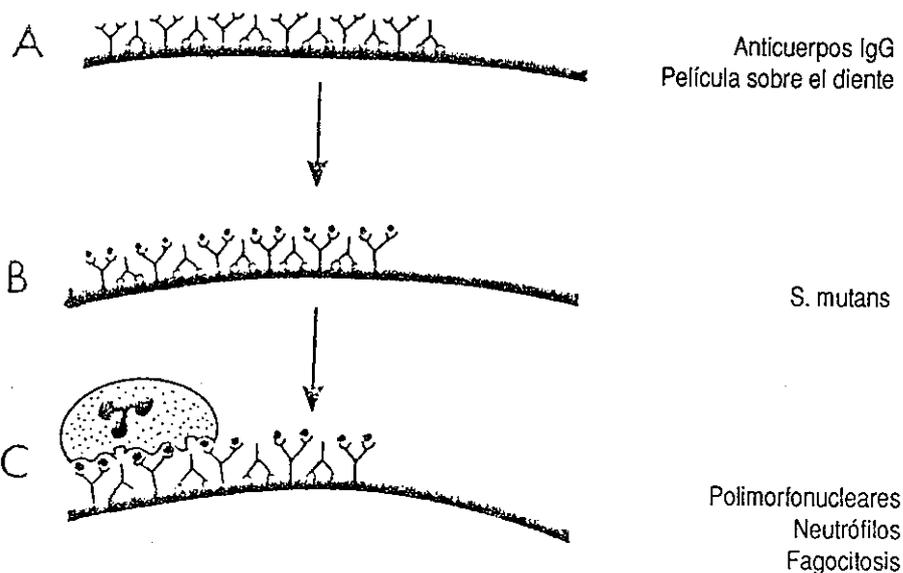
monos y los resultados positivos de ella en la prevención de caries en estos animales hizo que se les dedicara mayor atención. (192)

Estudios longitudinales realizados en niños libres de caries o con actividad cariogénica baja mostraron que éstos presentaban un mayor nivel sanguíneo de anticuerpos IgG anti S-mutans que los niños con una alta incidencia de caries. Esta correlación además era estadísticamente significativa. No se encontró ninguna relación entre la aparición o no, de nuevas lesiones de caries con los niveles de anticuerpos anti-S-mutans IgA o IgM. (1-230) Estos hallazgos han revalorado el papel de los anticuerpos IgG en la prevención de la caries dental.

De todas maneras no debemos descartar que puede haber una relación funcional óptima entre el sistema inmune mucoso S-IgA mediado y el sistémico IgG mediado, dado que el mecanismo de acción de una y otra inmonoglobulina es diferente y complementario. (22) La IgG actúa favoreciendo la destrucción de los microorganismos previamente marcados por ella, vía activación del complemento o favoreciendo la fagocitosis de los microorganismos por los polimorfonucleares neutrófilos. (Figuras 8 y 9) (131)

FIGURA 9

MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTICUERPOS ANTI-S MUTANS IgG



Se postula un mecanismo de acción en tres etapas:

- A.- Los anticuerpos IgG se fijan a través de su porción Fc a la película que cubre la superficie dental sobre todo en el dominio gingival.
- B.- Los S mutans se fijan a la parte activa específica de la IgG
- C.- Los polimorfonucleares neutrófilos que llegan a la superficie dental principalmente por el surco gingival fagocitan y destruyen a los microorganismos marcados por las IgG específicos.

Modificado de Lehner et al Infec. Immun. 1985; 50: 796-799 (131)

9. MECANISMOS PROTECTORES PROPIOS Y PARTICULARES DE LA SALIVA

Además del control de la concentración de hidrogeniones (ácidos) producidos por la placa dental, la saliva ayuda a proteger el esmalte de ataques exógenos. Esto lo logra a través de varias vías: los mecanismos salivales homeostáticos del esmalte.

*Uno de ellos que ya analizamos, es el flujo salival y su papel en el aclaramiento de los azúcares y bacterias.

*Otro es la protección bioquímica del esmalte.

9.1 La protección bioquímica del esmalte

Esta última comienza inmediatamente luego de la erupción dental.

Aunque la corona de los dientes que erupcionan está morfológicamente completa, desde el punto de vista cristalográfico no lo está. Intercambios iónicos entre este esmalte cristalográficamente incompleto o inmaduro y la saliva producen la llamada maduración post-eruptiva del mismo, que consiste en la difusión desde la saliva y el líquido de la placa, de iones tales como: calcio, fosfatos, magnesio, flúor, así como otros elementos trazas hacia la superficie y sub superficie del esmalte inmaduro. (17-240) Estos iones se incorporan a la red cristalina de la hidroxiapatita como "contaminantes naturales". Algunos de ellos como el flúor mejoran la resistencia del esmalte a la y como veremos favorecen la remineralización cuando hay una previa pérdida mineral. Este enriquecimiento de la estructura cristalina aumenta su dureza, disminuye su permeabilidad y en los modelos de experimentación animal, aumenta su resistencia a los ataques ácidos posteriores y por ende a la caries dental. (207)

9.1.1 La película adquirida

Una vez que los dientes entran en oclusión y cumplen su función de trituración y molienda, su cutícula de desarrollo se pierde rápidamente. Esta cutícula original es reemplazada por una fina película adquirida de un espesor entre 1 a 3 μ . Esta está formada por proteínas salivales selectivamente adsorbidas debido a su afinidad por la hidroxiapatita. (92- 188) Esta película adquirida está formada principalmente por fosfoproteínas, albúmina, Mg1 (mucina de alto peso molecular), acopladas con lípidos neutros, glicolípidos y fosfolípidos. (212-218) Así se forma una membrana que sirve de barrera protectora de fina capa lubricante contra la fricción y el uso excesivo, como barrera a la difusión y penetración de ácidos y como limitante de la agresión mineral. (253)

En un principio no se le dio importancia a sus propiedades protectoras debido a que muchos componentes de la película adquirida están asociados con la colonización microbiana inicial (adherencia bacteriana). Es sobre esta película que comienza la colonización de la superficie del esmalte y por tanto sobre la que se forma la placa dental.

Si los dientes se limpian muy vigorosamente con cepillo y pasta dental la placa puede ser desorganizada o aún removida, pero la película adquirida no. Para separarla se requiere una muy prolija y profunda profilaxis profesional o procedimientos de pulido dentario con pastas abrasivas.

Puede haber superficies dentarias con película adquirida y sin placa y también podemos encontrar placa dental en contacto directo con el esmalte. Esto último al parecer es debido a que las bacterias de la placa pueden destruirla metabolizándola y utilizando sus componentes.

9.1.2 La maduración y remineralización del esmalte

La saliva como vimos, es una solución saturada o en apariencia sobresaturada en relación con las sales de fosfato de calcio; por eso algunos autores la llaman "esmalte líquido". (95)

En los últimos 10 años se ha estudiado cómo esta "sobresaturación" puede mantenerse sin el peligro de precipitación o cristalización de las sales de fosfato de calcio en las GS, sus conductos, la mucosa bucal y la superficie dentaria. Esta regulación del medio ambiente iónico tiene como eje un péptido rico en tirosina llamado Estabilina (Staterina) que es capaz de captar calcio biodisponible e impide de esa forma la precipitación espontánea de fosfato de calcio en soluciones aparentemente sobresaturadas. (93)

¿Qué queremos decir con “aparentemente sobresaturada”? Si medimos la concentración de calcio y el fosfato total salival, su producto es mayor que la constante de solubilidad de la hidroxiapatita.

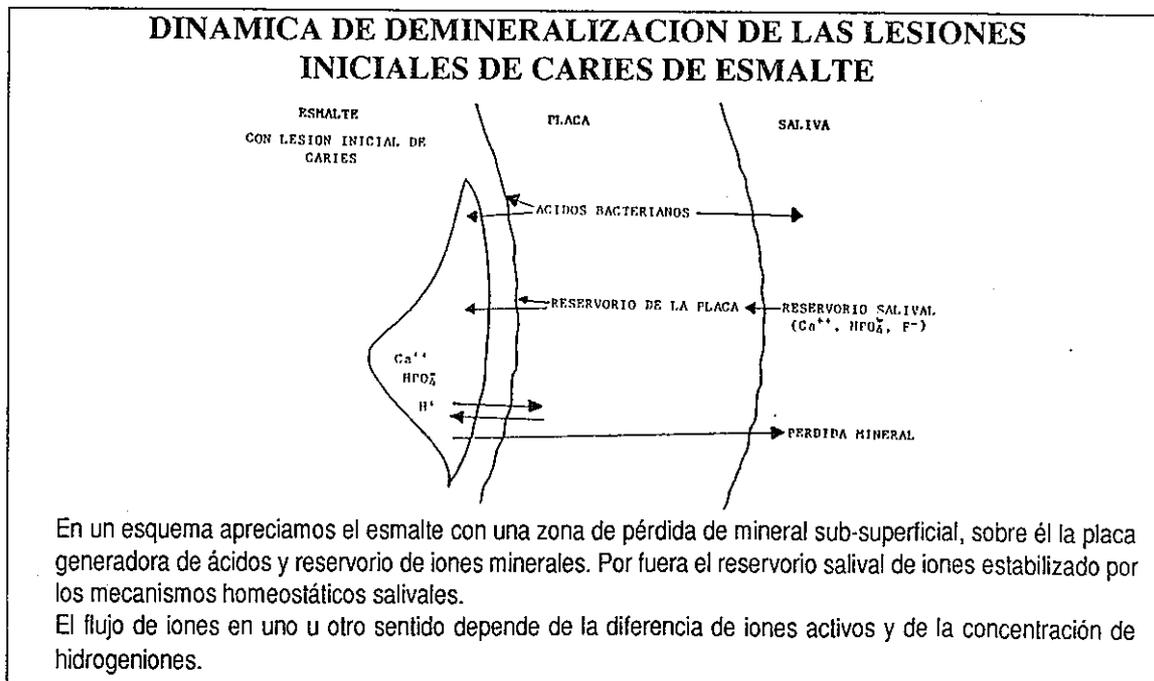
Para que haya formación de la fase cristalina en una solución, se requiere que el producto de las concentraciones de los iones libres, activos o biodisponibles (cuando nos referimos a una solución biológica) sea superior a la constante de solubilidad de la forma cristalina respectiva. En la saliva el calcio y el fosfato están biodisponibles en parte y otros se encuentran formando complejos con las proteínas reguladoras (Estabilina). (83) La formación de complejos o su ruptura depende del pH de la solución. La Estabilina forma con el Ca^{++} complejos en rangos de pH neutros mientras que a pH más bajos éstos se rompen, dejando iones activos, biodisponibles para la remineralización. (95) A esto le debemos agregar que la hidroxiapatita no es la única forma cristalina de fosfato de calcio que encontramos en la boca. Cada forma cristalina tiene su constante de solubilidad lo que determina que los factores a tener en cuenta sean varios.

Se realiza una regulación suplementaria por intermedio de los PRPs aniónicas; las PRHs neutras y la cistatina S, todas ellas pueden inhibir el crecimiento cristalino y la transformación del fosfato di-cálcico hidratado en una forma más básica de fosfato de calcio. (95-156-210)

Esta sobresaturación estabilizada de la saliva y del líquido de la placa con respecto a la hidroxiapatita y otras formas cristalinas de los fosfatos de calcio, es la que genera el potencial extraordinario que regula la protección del esmalte; por un lado dificultando su disolución y por otro facilitando la remineralización de las lesiones iniciales. Las bacterias de la placa con sus enzimas proteolíticas pueden destruir estos reguladores y desestabilizar el sistema.

Con la presencia de flúor en el líquido de la placa y en la saliva el potencial de remineralización es más poderoso y efectivo e inclina con mayor facilidad la balanza hacia la remineralización, en esa constante sucesión de demineralizaciones y remineralizaciones que ocurren en al boca debajo de la placa dental. (Figura 10)

FIGURA 10



La remineralización puede estudiarse desde muchos ángulos. Se puede enfocar como componente de un equilibrio dinámico de reacciones demineralizantes-remineralizantes.

La remineralización puede realizarse tanto durante, como luego de una circunstancia demineralizante local de la superficie del esmalte. En el momento en que la concentración de ácido es suficiente, el mineral dentario se empieza a disolver y difunde hacia fuera del tejido. A menos que haya un aporte permanente de ácido, el proceso de disolución consume hidrogeniones produciendo de este modo un aumento del pH inicial. En determinado momento de ese aumento de pH algo del mineral en solución no será más soluble y precipitará.

Los que primero reprecipitan son naturalmente los menos solubles. Cuando en la solución disuelta hay fluoruro, la precipitación o el crecimiento cristalino empezará antes, a un pH más bajo y se formará fluorapatita (más insoluble), con lo cual la zona remineralizada se hace más resistente a una nueva demineralización. (126)

Uno de los factores que puede afectar la remineralización es la composición de la saliva. Esta es la solución remineralizante natural de la cavidad bucal y suministra todos los iones necesarios. Pero todas las salivas no son iguales, presentan diferentes capacidades de remineralización (120) aunque la de la misma persona generalmente la presenta en un grado constante. (152)

Es probable que se puedan desarrollar productos que mejoren las propiedades remineralizadoras salivales, ya que ella contiene como vimos inhibidores de la nucleación cristalina y productos que complejan al calcio y lo hacen no biodisponible. Se vio que la capacidad de la saliva en remineralizar lesiones iniciales está en relación con la cantidad de calcio activo y no con la de calcio total. (78)

Cuando en la placa hay un pH neutro, hasta el fluoruro está en forma de complejos (75), pero éstos generalmente se disocian cuando el pH baja por lo cual la concentración de iones activos aumenta.

Si bien la placa puede ser considerada una barrera para el libre acceso de la saliva al esmalte, sirve también como un reservorio de iones.

Cuando el calcio, el fosfato y el flúor están disponibles en la placa en forma activa y en cantidades importantes, el pH debe bajar más para producir decalcificación.

Considerando la gran variedad de mecanismos protectores que pone en juego la saliva se comprende que una persona con hiposalivación o asialia presenta tantos padecimientos.

10. OTRAS FUNCIONES DE LA SALIVA

10.1 La saliva y la coagulación sanguínea

Cuando se mezcla sangre fresca recién extraída y saliva, el tiempo de coagulación sanguínea se reduce. (165) Estas propiedades fueron estudiadas por Doku (58) el que encontró que todas las salivas glandulares contenían los factores de coagulación que normalmente hallamos en el plasma sanguíneo. En la saliva total encontramos factores que actúan como la tromboplastina tisular.

También se pudo detectar en la saliva humana actividad fibrinolítica similar a la de la leche, lágrimas y orina. (2)

Debido a la presencia de Kalicreína la saliva muestra actividad vasodilatadora.

10.2 La saliva como ruta de excreción

Es común considerar la secreción salival como una de las vías de excreción y eliminación de sustancias del organismo. Esto es aplicable sólo a las sustancias que presentes en la saliva no retornen al medio interno vía absorción digestiva. Se sabe de muchas que cumplen este ciclo como una forma de ser retenidas; el ejemplo más clásico es el del yodo.

En la secreción salival encontramos yoduro en concentraciones 20 a 100 veces mayores que en el plasma sanguíneo. Para esto en las células acinares salivales hay una "bomba de yodo", un mecanismo activo de concentración de yodo a nivel de la superficie apical de la célula. Esta concentración del yoduro también se produce debido a que la glándula puede separar al yodo de su unión orgánica (forma de circulación en la sangre, la hormona tiroidea, sus precursores y metabolitos). A través de estos mecanismos se asegura la retención del yodo en el organismo, y se conoce como ciclo digestivo del yodo. (33-42-71)

La saliva puede ser considerada una vía de excreción efectiva sólo para las sustancias que son destinadas luego de su deglución a pasar sin ser absorbidas por el tubo digestivo. En esta situación encontramos varias drogas y el ejemplo clásico es el alcohol que se elimina en la boca por evaporación. (85)

La cantidad de una sustancia excretada por la saliva es insignificante comparada con la de la vía renal. Hay que destacar que en la saliva de personas infectadas por varios virus (rabia, poliomielitis, sarampión, hepatitis A y B, Sida, etc.) se eliminan viriones que son posteriormente deglutidos; éstos pueden ser destruidos por los procesos digestivos o no. Debido a esto la saliva puede ser fuerte potencial de infección y el odontólogo una persona en riesgo. (166)

Bibliografía

- 1- AALTONEN, A.S. Antibodies against *S. mutans* in pre-school children in relation to dental treatment of their mother during pregnancy. *Arch.Oral Biol.* 1988; 33:33-39.
- 2- ABBRECHTSEN, O.K. et al. Fibrinolytic activity in human saliva. *Acta Physiol.Scand.* 1955; 35:138-145.
- 3- ADAMS, D. The mucus barrier and absorption through the oral mucosa. *J.Dent.Res.* 1975; 1319-1326.
- 4- ALLISON, A.C. et al. Activation of complement by the alternative pathway as a factor in the pathogenesis of periodontal disease. *Lancet* 1976; 2:1001.
- 5- ALTORKI, N.K. et al. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Amer.J.Med.* 1989; 86:685-689.
- 6- ANDERSON, D.J. et al. Periodontal mechanoreceptors and parotid secretion in animals and man. *J.Dent.Res.* 1987; 66:518-523.
- 7- ANDERSSON, R. et al. The flow, rate, pH and buffer effects of mixed saliva in children. *J.Int.Assoc.Dent.Child.* 1974; 5:5-12.
- 8- ARCHIBOLD, D.W. et al. Salivary antibodies as a means of detecting human T-cell lymphotropic virus type III lymphodermopathy-associated virus infection. *J.Clin.Microbiol.* 1986; 24:873-875.
- 9- ARGLEBE, C. Biochemistry of human saliva. *Adv. Oto-Rhino-Laring.* 1981; 26:97-234.
- 10- ARNOLD, R.R. et al. Secretory IgM antibodies to *Streptococcus mutans* in subjects with selective IgA deficiency. *Clin.Immunol.Immunopathol.* 1977; 8:475-486.
- 11- ARNOLD, R.R. et al. Bactericidal activity of human lactoferrin: sensitivity of variety of organisms. *Infect.Immun.* 1980; 28:893-901.
- 12- ASHKENAZI, M. et al. A new method for isolation of salivary neutrophils and determination of their functional activity. *J.Dent.Res.* 1989; 68:1256-1261.
- 13- ATTSTROM, R. et al. Emigration of blood neutrophils and monocytes into the gingival crevice. *J.Perio.Res.* 1970; 5:48-57.
- 14- AZEN, E.A. Genetic polymorphisms in human saliva: and interpretative review. *Biochem.Genet.* 1978; 16:79-99.
- 15- BABU, J.P. et al. Isolation and characterization of a 60-Kilodalton salivary glycoprotein with agglutinating activity against *Streptococcus mutans*. *Infect.Immunol.* 1986; 51:405-413.
- 16- BABU, J.P. et al. Interaction of salivary fibronectin with oral streptococci. *J.Dent.Res.* 1986; 65:1094-1100.
- 17- BACKER-DURKS, O. Post-eruptive changes in dental enamel. *J.Dent.Res.* 1966; 45:503-522.
- 18- BAHN, S.L. Drug-related dental destruction. *Oral Surg.* 1972; 33:49-54.
- 19- BANKS, J.G. et al. Natural antimicrobial systems and their potential in food preservation of the future. *Biotechnol.Applied.Biochem.* 1986; 8:103-147.
- 20- BERNNICK, A. Structural and genetic aspects of proline-rich proteins. *J.Dent.Res.* 1987; 66:457-461.
- 21- BETANCOR, E. El virus del SIDA y la saliva. El riesgo de infección del Odontólogo. *Odontol.Post-Grado* 1988; 2:25-26.
- 22- BETANCOR, E. Recientes avances en el desarrollo de una vacuna anti-*S. mutans*. (Remitido para publicar).

- 23- BETANCOR, E. et al. Estado actual de las investigaciones y desarrollo de una vacuna anti-caries. *Odont.Post-Grado* 1987; 1:3-18.
- 24- BIBBY, B.G. et al. Oral food clearance and the pH of plaque and saliva. *JADA* 1986; 112:333-337.
- 25- BIRKHED, D. et al. Short term fasting and lactovegetarian diet does not affect human saliva. *Scand.J.Dent.Res.* 1984; 92:408-411.
- 26- BOWEN, W.H. et al. The effects of cheese snacks on caries in desalivated rats. *J.Dent.Res.* 1987; 66:1116-1119.
- 27- BRANDTZAEG, P. Human secretory immunoglobulin. Cuantification of free secretory piece. *Acta Microbiol.Scand.(B)* 1971; 79:189-203.
- 28- BRANDTZAEG, P. The humoral immune system of the human gastrointestinal tract. *Monog.Allergy* 1981; 17:195-221.
- 29- BRANDTZAEG, P. The oral secretory immune system with emphasis on its relation to dental caries. *Proc.Finn.Dent.Soc.* 1983; 79:71-84.
- 30- BRANDTZAEG, P. et al. The human secretory immune system shows striking heterogeneity with regard to involvement of J chain-positive IgD immunocytes. *J.Immunol.* 1979; 122:503-510.
- 31- BROWN, L.A. et al. Effect of radiation induced xerostomia on the human oral flora. *J.Dent.Res.* 1975; 54:740-750.
- 32- BROWN, C.C. The parotid puzzle: a review of the literature on human salivation and its application to psychophysiology. *Psychophysiology*, 1970; 7:66-85
- 33- BROWN-GRANT, K. Extra-thyroidal iodide concentrating mechanisms. *Physiol.Rev.* 1961; 41:189-213.
- 34- BURGEM, A.S.V. et al. Physiology of the salivary glands. William Wilkins. Baltimore, 1961.
- 35- BURNS, C.A. et al. Immunoglobulin A antibody levels in human tears, saliva and serum. *Infect.Immun.* 1982; 36:1019-1022.
- 36- CALDWELL, B.C. et al. Changes in protein and glycoprotein concentration in human submaxillary saliva under various stimulating conditions. *Arch.Oral Biol.* 1966; 11:437-450.
- 37- CARPENTER, G. Epidermal growth factor is a major growth promoting agent in human milk. *Science* 1980; 210:198-199.
- 38- CARPENTER, G. et al. Epidermal growth factor. *Ann.Rev.Biochem.* 1979; 48:193-216.
- 39- CATALANOTTO, F.A. et al. The effects of surgical desalivation of the rat upon taste activity. *Arch.Oral Biol.* 1972; 17: 1455-1462.
- 40- CLARK, R. et al. Removal of carbohydrate debris from the teeth by salivary stimulation. *Br.Dent.J.* 1961; 11:224-228.
- 41- CLARK, W.B. et al. Influences of salivary components and extracellular polysaccharide synthesis from sucrose on the attachment of *Streptococcus mutans* 6715 to hydroxyapatite surfaces. *Infect.Immun.* 1977; 18:514-523.
- 42- COHEN, B. et al. Concentration of salivary iodide: A comparative study. *J.Physiol.* (London) 1959; 145:595-610.
- 43- CRAWFORD, J.M. et al. Minor salivary glands as a major source of secretory Immunoglobulin A in the human oral cavity. *Science* 1975; 190:1206.
- 44- DAWES, C. The composition of human saliva secreted in response to a gustatory stimulus and to pilocarpine. *J.Physiol.*(London) 1966:183:360-368.
- 45- DAWES, C. The effect of flow rate and duration of stimulation on the concentration of

- protein and the main electrolytes in human parotid saliva. *Arch.Oral.Biol.* 1969; 14:277-294.
- 46- DAWES, C. Saliva for human rhythmometry, effect of previous stimulation on saliva composition. *Procc. 2o. Int.Sym. on Chronobiology.* Florence, Italy 1970.
- 47- DAWES, C. Effects of diet on salivary secretion and composition. *J.Dent.Res.* 1970; 49:1263-1273.
- 48- DAWES, C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J.Physiol. (London)* 1972;220:529-535.
- 49- DAWES, C. Rhythms in salivary flow rate and composition. *Int.J.Chronobiol.* 1974; 2:253-279.
- 50- DAWES, C. A mathematical model of salivary clearance of sugar from the oral cavity. *Caries Res.* 1983; 17:321-334.
- 51- DAWES, C. Physiological factors affecting flow rate, oral sugar clearance and the sensation of dry mouth in man. *J.Dent.Res.* 1987; 66:648-653.
- 52- DAWES, C. An analysis of factors influencing diffusion from dental plaque into a moving film of saliva and the implications for caries. *J.Dent.Res.* 1989; 68:1483-1488.
- 53- DAWES, C. et al. The composition of human lip mucous gland secretion. *Arch.Oral.Biol.* 1973;18:343-350.
- 54- DAWES, C. et al. The contribution of oral minor mucous gland secretion to the volumen of whole saliva in man. *Arch.Oral.Biol.* 1973;18:337-342.
- 55- DAWES, C. et al. Estimation of the velocity of the salivary film at some different locations in the mouth. *J.Dent.Res.* 1989; 68:1479-1482.
- 56- DAWES, C. et al. The effects of different stimuli on the composition of saliva in man. *J.Physiol. (London)* 1964;170:86-100.
- 57- DIPALO, C. et al. Lactoferrin concentration in human parotid saliva as measured by an enzyme-linked immunoabsorbent assay. *J.Dent.Res.* 1980; 59:1462-1465.
- 58- DOKU, H.C. Thromboplastic activity of human saliva. *J.Dent.Res.* 1960; 39:1210-1221.
- 59- DRIEZEN, S. et al. Effect of ACTH and cortisone on Na⁺ and K⁺ levels of human saliva. *J.Dent.Res.* 1952;31:271-280.
- 60- ELLISON, S.A. Proteins and glycoproteins of saliva. En: Code, C.E. et al. (Editores). *Handbook of Physiology Section 6, Tome II.* Amer.Physiol.Soc. Washington, 1967, Pag. 531-559.
- 61- EMILSON, C.G. et al. The influence of saliva on infection of the human mouth by mutans streptococci. *Arch.Oral Biol.* 1989; 34:335-340.
- 62- EMMELIN, N. Nerve interaction in salivary gland. *J.Dent.Res.* 1987; 66:509-517.
- 63- ENGLANDER, H.R. et al. The effects of saliva on the pH and lactate concentration in dental plaques. I Caries-rampant individual. *J.Dent.Res.* 1959; 38:848-853.
- 64- ERICSON, S. The parotid gland in subjects with and without rheumatoid arthritis. *Acta Radiol.* 1968 (Supp. 275).
- 65- ERICSON, T. et al. Characterization of a salivary agglutinin reacting with a serotype c strain *Streptococcus mutans*. *Eur.J.Biochem.* 1983; 133:255-261.
- 66- ERICSON, T. et al. Saliva: formacion, composicion y posibles modos de actuacion. En: Thylstrup et al. (Editor). *Caries.* Doyma Barcelona, 1987.
- 67- ERICSSON, Y. et al. Individual diagnosis, prognosis and counselling for caries prevention. *Caries Res.* 1978; 12:94-102.
- 68- FERGUSON, D.B. Current diagnostic uses of saliva. *J.Dent.Res.* 1987; 66:420-424.

- 69- FERGUSON, D.B. et al. Circadian rhythms in human parotid salivary flow and composition. *Arch.Oral Biol.* 1973; 18:1155-1173.
- 70- FERGUSON, D.B. et al. Circadian rhythms in human resting submandibular saliva flow and composition. *Arch.Oral Biol.* 1974; 19:47-55.
- 71- FERGUSON, M.H.A. Parotid secretion of iodide. *Can.J.Biochem.Physiol.* 1956; 34:683-688.
- 72- FINK, C.S. et al. Fat digestion in the stomach: stability of lingual lipase in the gastric environment. *Pediatr.Res.* 1984; 18: 248-253.
- 73- FOX, P. et al. Saliva inhibits HIV-1 infectivity. *JADA* 1988; 116:635-637.
- 74- FUNAKOSHI, M. et al. Relations between taste qualities and parotid gland secretion rate. Citado por (40).
- 75- FURSETH, R. et al. A microradiographic comparison of sound and carious human dental cementum. *Arch.Oral Biol.* 1968; 13:1197-1206.
- 76- GAMNBERG, I. et al. Salivary IgA antibody to glucosyltransferase of oral microbial origin in children. *Arch.Oral Biol.* 1985; 30:551-556.
- 77- GATTSCHOLK, A. et al. Submaxillary gland proteins. En: Gattscholk, A. (Editor) *Glycoproteins: their composition, structure and function.* 2a. Edit. Elsevier Amsterdam 1972; Pag. 810-829.
- 78- GELHARD, T.B. Remineralization of human enamel in vivo. Thesis Groningen University, 1982.
- 79- GERMAINE, G.R. et al. Single and rapid procedure for the selective removal of lysozyme from human saliva. *Infect.Immun.* 1979; 26:991-995.
- 80- GIBBONS, R.J. Review and discussion of role of mucus in mucosal defense. En: Strober, W. et al. (Editor) *Recent advances in mucosal immunity.* Raven Press. New York 1982; Pag. 343-351.
- 81- GREGORY, H. et al. The identification of urogastrone in serum, saliva and gastric juice. *Gastroenterology* 1979; 77:313-318.
- 82- GRIFFITHS, K.R.F. et al. Salivary steroid analysis: Potential in clinical endocrinology. *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 1989; 22:233-234.
- 83- GRON, P. The state of calcium and inorganic orthophosphate in human saliva. *Arch.Oral Biol.* 1973; 18:1365-1378.
- 84- GRONBLAD-SAKSELA, E. Origin of immunoglobulins in human saliva. *Proc.Finn.Dent.Soc.* 1986; 82:Supp. VI.
- 85- HAECKEL, R. Interpretation of salivary drug concentration. *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 1984; 27:223-226.
- 86- HAECKEL, R. The application of saliva in laboratory medicine. Report of Workshop Conference of German Society of Clinical Chemistry. *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 1989; 27:221-252.
- 87- HALL, H.D. et al. Metrecal-induced changes in human saliva. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 1967; 124:532-536.
- 88- HAMASH, M. et al. Lipolytic activity of human lingual gland (Ebner). *Lab.Invest.* 1977; 37:603-606.
- 89- HANSON, L.A. et al. The secretory IgA system and mucosal defense. *Scand.J.Infect.Dise.* 1980; Supp.24:13-21.
- 90- HATTON, M.N. et al. Masticatory lubrication. *Biochem.J.* 1985; 230:817-820.

- 91- HAY, D.I. The isolation from human parotid saliva of a tyrosine-rich and peptide which exhibit a high affinity for hydroxyapatite surfaces. *Arch.Oral.Biol.* 1973; 18:1531-1541.
- 92- HAY, D.I. et al. Characteristics of some high molecular weight constituents with bacterial aggregating activity from whole saliva and dental plaque. *Caries Res.* 1971; 5:111-123.
- 93- HAY, D.I. et al. Macromolecular inhibitors of calcium phosphate precipitation in human saliva. Their role in producing a protective environment for the teeth. En: Kleinberg, I. et al. (Editores) *Saliva and dental caries.* IRL 1979. Pag. 115-121.
- 94- HAY, D.I. et al. Phosphoprotein inhibitors of calcium phosphate precipitation from human salivary secretion. *Inorg.Persp.Biol.Med.* 1979; 2:271-285.
- 95- HAY, D.I. et al. Equilibrium dialysis and ultrafiltration studies of calcium and phosphate binding by human salivary proteins. Implication for salivary supersaturation with respect to calcium phosphate salts. *Calcif. Tissue Int.* 1982; 34:531-538.
- 96- HECTOR, M.P. et al. The possible role of periodontal mechanoreceptors in the control of parotid secretion in man. *Q.J.Exp.Biol.* 1987; 72:285-301.
- 97- HEFT, M.W. et al. Unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in individuals of different ages. *J.Dent.Res.* 1984; 63:1182-1185.
- 98- HEINEMAN, H.S. et al. Cell protective effect of human saliva specific for Herpes Simplex virus. *Arch.Oral Biol.* 1980; 25P257-261.
- 99- HEINTZE, V. et al. Influence of a single intake of various tests meals on secretion rate, buffer effect and electrolytes of human whole saliva. *Caries Res.* 1984; 18:265-268.
- 100- HELM, J.F. et al. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterol.* 1982; 83:69-74.
- 101- HELM, J.F. et al. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. *Gastroenterology* 1983; 85:607-612.
- 102- HELM, J.F. et al. Salivary response to esophageal acid in normal subjects and patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1987; 93:1393-1397.
- 103- HENKIN, R.I. et al. Abnormalities of taste and smell in Sjogren's Syndrome. *Ann.Int.Med.* 1972; 76:375-383.
- 104- HOGG, D.M. et al. The antibacterial action of lactoperoxidase. The nature of the bacterial inhibitor. *Biochem.J.* 1970; 117:779-790.
- 105- HOLMES, J.H. Changes in salivary flow produced by changes in fluids and electrolyte balance. En: Sreebny, L.H. et al. (Editores). *Salivary glands and their secretions.* Pag. 177-196. Mac Millan, New York, 1964.
- 106- HUTSON, J.M. et al. Effect of salivary glands on wound contraction in mice. *Nature* 1979; 279:793-795.
- 107- IACONO, V.J. et al. Roles of lysozyme in the response to periodontopathic microorganism. En: Genco, R.J. et al. (Editor) *Procc.Host-bacterial interactions in periodontal disease.* Amer.Soc.Microbiol.Press Washington DC, 1982, Pag. 318-322.
- 108- ISEMURA, S. et al. Cystatin S: a cysteine-proteinase inhibitor of human saliva. *J.Biochem.* 1984; 94:1311-1314.
- 109- JENKINS, G.N. *The physiology of the mouth.* 3a. Edit. Danis Corp. Philadelphia, 1966.
- 110- JENKIS, G.N. *The physiology and biochemistry of the mouth.* 3a. Edic. Blackwel Sci.Publ.London, 1978.
- 111- JENNESS, A. et al. Salivary secretion during hypnosis. *J.Expt.Psychol.* 1938; 22:58-66.
- 112- JENSEN, M. Effects of chewing sorbitol gum and paraffin on human interproximal

- plaque pH. *Caries Res.* 1986; 20:503-509.
- 113- JOHNSON, N.W. et al. Detection of high risk groups and individuals for periodontal diseases: Evidence for the existence of high risk groups and individual; approach to their detection. *J.Clin.Periodont.*1988;15:276-282
- 114- JOHNSTON, R.B. Defects of neutrophil function. *N.Engl.J.Med.* 1982; 307:424-427.
- 115- JOHNSTON, R.B. et al. Nonspecific host defense mechanisms. En: Mc Ghee, J.R. et al. (Editor) *Dental Microbiology* Harper Row Pub. Philadelphia 1982; Pag. 209-228.
- 116- KAUFFMAN, D.L. et al. The isoenzymes of human parotid amylase. *Arch.Biochem.Biophys.*1970; 133: 325-329.
- 117- KERR, A.C. The physiological regulation of salivary secretion in man. *Int.Series Monogr. Oral.Biol.* Vol. 1. Pergamon Press Oxford, 1961.
- 118- KLEINBERG, I. et al. The pH of the dental plaques in the different areas of the mouth before and after meals and their relationship to the pH and the rate of flow of resting saliva. *Arch.Oral Biol.* 1964; 9:493-516.
- 119- KLEINBERG, I. et al. Metabolism of nitrogen by the oral mixed bacteria. En: Kleinberg, I. et al. (Editores) *Saliva and Dental Caries.* Microbiol.Abst. IRL Press New York 1979 (Spec. Supp.), Pag. 357-377.
- 120- KLINGER, H.G. et al. Enhancement of in vivo remineralization of approximal initial caries in man by an organic and inorganic remineralization agent. *Arch.Oral Biol.* 1986; 31:269-272.
- 121- KRASSE, B. *Caries risk. A practical guide for assessment and control.* Quintessence Pub. Chicago 1985.
- 122- KRAUS, F.W. et al. Peroxide and peroxidogenic bacterias in human saliva. *J.Bact.* 1957; 73:727-735.
- 123- KUMAR, S. et al. Studies on vitamin B-12 binding proteins in human saliva. *Proc.Soc.Exp.Biol.* 1976;151:212-214.
- 124- LAGERLOF, F. et al. Physiological factors influencing salivary clearance of sugar and fluoride. *J.Dent.Res.* 1987; 66:430-435.
- 125- LANTZMAN GABOY, E. Flow rate, sodium and potasium concentrations in mixed saliva of complete denture-wearers. *J.Oral.Rehabil.* 1980:7:435-443.
- 126- LARSEN, M.J. An investigation of the theoretical background for the stability of the calcium-phosphate salts and their mutual conversion in aqueous solutions. *Arch.Oral Biol.* 1986; 31:757-761.
- 127- LASHLEY, K.S. Reflex secretion of the human parotid gland. *J.Expt.Psychol.* 1916;1:461-495.
- 128- LASSITER, M.O. et al. Characterization of lactoferrin interaction with *S. mutans*. *J.Dent.Res.* 1987; 66:480-485.
- 129- LAVALLE, C.L.B. *Applied Oral Physiology 2a.* Edit. Wright. London 1988.
- 130- LEBENTHAL, E. et al. Epidermal growth factor (EGF) and ontology of the gut. *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 1987; 8:1-5.
- 131- LEHNER, T. et al. Local pasive immunization by monoclonal antibodies against streptococcal antigen I/II in the prevention of dental caries. *Infect.Immun.* 1985; 50:796-799.
- 132- LEHNER, T. et al. Local active gingival immunization by a 3800 molecular weight streptococcal antigen in protection against dental caries. *Infect.Immun.* 1986; 52:682-687.
- 133- LESCH, C.A. et al. The permeability of human oral mucosa and skin to water. *J.Dent.Res.* 1989; 68:1345-1349.

- 134- LEVINE, M.J. et al. Artificial salivas: Present and future. *J.Dent.Res.* 1987; 66:693-698.
- 135- LIAO, T.H. et al. Fat digestion by lingual lipase: mechanism of lipolysis in the stomach and upper small intestine. *Pediatr. Res.* 1984; 18:402-409.
- 136- LILIENTHAL, B. An analysis of the buffer system in saliva. *J.Dent.Res.* 1955; 34:516-530.
- 137- LILJEMARK, W.F. et al. Effect of bacterial aggregation on the adherence of oral streptococcus to hydroxyapatite. *Infect.Immun.* 1981; 31:935-941.
- 138- LOESCHE, W.J. Role of *S. mutans* in dental decay. *Microbiol.Rev.* 1986; 50:353-380.
- 139- LOESCHE, W.J. Ecology of the oral flora. En: Newman, W. et al. (Editor) *Oral Microbiology and Immunology* W.B. Saunders Pensilvania 1988, pag. 351-366.
- 140- LUNT, D.A. The prevalence of dental caries in the permanent dentition of Scottish prehistoric and medioeval populations. *Arch. Oral Biol.* 1974; 19:431-437.
- 141- MACKAY, B. et al. Growth-inhibitory and bactericidal effect of human parotid salivary Histidine-rich-polypeptides on *S. mutans*. *Infect.Immun.* 1984; 44: 695-701.
- 142- MACKAY, B.J. et al. Isolation of milligram quantities of a group of Histidine-rich polypeptides from human parotid saliva. *Infect.Immun.* 1984; 44:688-694.
- 143- MAIER, H. et al. The effect of PTH on human parotid and submandibular saliva. En: Zelles, T. (Editor) *Adv.Physiol.Sci.* Vol. 28. *Saliva and Salivation.* 1981. Pag. 295-300.
- 144- MANDEL, I. In defense of the oral cavity. En: Kleinberg, I. et al. (Editores) *Saliva and dental caries.* IRL Press New York 1979; Pag. 473-491.
- 145- MANDEL, I.D. Human submaxillary, sublingual and parotid glycoproteins and enamel pellicle. En: Horowitz, M.I. et al. (Editor). *The glyco-conjugates.* Academic Press New York 1977. Pag. 153-179.
- 146- MANDEL, I.D. Function of saliva. *J.Dent.Res.* 1987; 66:623-627.
- 147- MANDEL, I.D. et al. The effect of pharmacologic agents on salivary secretion and composition in man. I. Pilocarpine, atropine and anticholinesterases. *J.Oral Therap.* 1968; 4:192-199.
- 148- MANDEL, I.D. et al. Naturally occurring defense mechanisms in saliva. En: Tanzer, J.M. (Editor) *Proceedings, symposium on animal models in Cariology.* *Microbiol.Abstr.* 1981 (Espec. Supp.) 367-382.
- 149- MANGOS, J.A. et al. Micropuncture study of sodium and potassium excretion in rat parotid saliva. *Proc.Soc.Exp.Med.* 1969;172:797-801.
- 150- MARCHOWIK, P. The normal microbial flora. *N.Engl.J.Med.* 1982; 307:83-93.
- 151- MEHANDO, H. et al. Dietary tannins and salivary proline rich proteins: Interactions, inductions and defense mechanisms. *Ann.Rev.Nutr.* 1987; 7:423-440.
- 152- MELLBERG, J.R. Penetration of fluorine from sodium monofluorophosphate into artificial produced incipient enamel lesions. *Caries Res.* 1980; 14:115-120.
- 153- MELLBERG, J.R. Remineralization. A status report for the American Journal of Dentistry. *I. Amer.J.Dent.* 1988; 1:39-43.
- 154- MENARD, D. et al. Biologic effects of EGF in human fetal jejunum. *Gastroenterology* 1988; 94:656-663.
- 155- MILLER, D.R. et al. Role of the polymorphonuclear leucocytes in periodontal health and disease. *J.Clin.Periodontal* 1984; 11:1-15.
- 156- MORENO, E.C. et al. Adsorption thermodynamics of acidic proline-rich human salivary proteins of calcium apatites. *J.Biol.Chem.* 1982; 257:2981-2986.
- 157- MUNIZ, B.R. et al. Effects of an experimental diet on parotid saliva and dental plaque

- pH in institutionalized children. *Arch.Oral.Biol.* 1983;28:575-581.
- 158- Mc CARTHY, D. et al. A method for collection of submandibular saliva from dentate patients. *Br.Dent.J.*1987;162:148-150.
- 159- Mc NABB, P.C. et al. Host defense mechanisms at mucosal surfaces. *Ann.Rev.Microbiol.* 1981; 35:447-496.
- 160- NAIR, P.N.R. et al. Local immune response to repeated topical antigen application in the simian labial mucosa. *Infect.Immun.* 1983; 41:399-409.
- 161- NAIR, P.N.R. et al. Duct-associated lymphoid tissue (DALY) of minor salivary glands and mucosal immunity. *Immunology* 1986; 57:171-180.
- 162- NAVAZESK, M. et al. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J.Dent.Res.* 1982; 61:1158-1162.
- 163- NIOLL, M. et al. The effect of epidermal growth factor on wound healing in mice. *J.Surg.Res.* 1982; 33:164-169.
- 164- NISHIOKA, H. et al. Human saliva inactivates mutagenicity of carcinogens. *Mutat.Res.* 1981; 85:323-333.
- 165- NOUR-ELDIN, F. et al. The blood clotting factors in human saliva. *J.Physiol. (London)* 1957; 136:324-331.
- 166- O.P.S. Publicacion cientifica No. 480. Enfermedades ocupacionales. Guia para su diagnostico. Washington, 1986.
- 167- OHLSON, M. et al. Cuantification of granulocyte elastase inhibitors in human mixed saliva and in pure parotid secretion. *Hoppe Seylers Z. Physiol.Chem.* 1983; 364:1323-1328.
- 168- OHLSSON, M. et al. Localization of antileukoprotease in the parotid and submandibular salivary glands. *Acta Otolaryngol.* 1984; 98:147-151.
- 169- OPPENHEIM, F. et al. The primary structure and functional characterization of the neutral histidine-rich polypeptides from human parotid secretion. *J.Biol.Chem.* 1986; 6:1177-1184.
- 170- OPPENHEIM, F.G. et al. Histatins, a novel family of histidine-rich proteins in human parotid secretion. *J.Biol.Chem.* 1988; 263:7472-7477.
- 171- OSTERBERG, T. et al. Salivary flow, saliva pH and buffering capacity in 70-years old men and women. *J.Oral.Rehabil.* 1984; 11:157-170.
- 172- OSTLUND, S.G. Palatine glands and mucin. Factors influencing the retention of complete dentures. *Odont.T.*1954;64:1-129.
- 173- PAGE, R.C. et al. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. *J.Periodont.* 1981; 52:477-491.
- 174- PAPADOPOULOS, N.V. et al Free and total lysozyme determined in parotid saliva. *Clin.Chem.* 1983;29:1551-1552.
- 175- PARR, G.R. et al. A modified segregator for collection of human submandibular and sublingual saliva. *Arch.Oral.Biol.*1984;29:69-71.
- 176- PARVINEN, T. Flow rate, pH, and lactobacillus and yeast counts of stimulated whole saliva in adults. *Proc.Finn.Dent.Soc.* 1984; 80:(Suppl.VIII), 3-70.
- 177- PARVINEN, T. et al. The relation of stimulated salivary flow rate and pH to lactobacillus and yeast concentration in saliva. *J.Dent.Res.* 1981; 60:1929-1935.
- 178- PICKERILL, H.P. The prevention of dental caries and oral sepsis. Citado por Sreebny, L.M. Salivary flow and dental caries. En: *Cariology today. Int. Congr. Zurich 1983 Karger* Basel 1984, Pag. 56-59.

- 179- POLLACK, J.J. et al. The binding aggregation and lytic properties of lysozyme. En: Stiles, H.M. et al. (Editores). *Microbial aspects of dental caries*. IRL Washington DC 1976, Pag. 325-352.
- 180- POLLACK, J.J. et al. Lysozyme bacteriolysis. En: Kleinberg, I. et al. (Editores) *Saliva and dental caries*. IRL Press New York 1979; Pag. 429-448.
- 181- POLLACK, J.J. et al. Fungistatic and fungicidal activity of the human parotid salivary histidine-rich polipeptides on *Candida albicans*. *Infect.Immun.* 1984; 44:702-707.
- 182- POLLACK, J.J. et al. Lysozyme-protease-inorganic monovalent anion lysis of oral bacterial strains in buffers stimulated whole saliva. *J.Dent.Res.* 1987; 66:467-474.
- 183- PRAKOBHOL, A. et al. Purification of a low molecular weight, mucin-type glycoprotein from human submandibular-sublingual saliva. *Carbohydr.Res.* 1982; 108:11-122.
- 184- RAPP, G.W. et al. A saliva test for prenatal sex determination. *Science* 1952; 115-116.
- 185- RICE, D.H. Advances in diagnosis and management of salivary gland diseases. *West.J.Med.* 1984; 140:238-249.
- 186- ROESTE, A.M. The differential count of oral leukocytes. *Scand.J.Dent.Res.* 1972;80:63-71.
- 187- ROSAN, A. et al. Enhanced saliva-mediated bacterial aggregation and decreased bacterial adhesion in caries-resistant versus caries-susceptible individuals. *Infect.Immun.* 1982; 38:1056-1059.
- 188- ROUKEMA, P.A. et al. Factors involved in the adherence of salivary proteins to hydroxyapatite. En: Zelles, T. (Editor) *Adv.Physiol.Sci. Vol. 28 Saliva and Salivation*. 1981; pag. 283-288.
- 189- RUDNEY, J.D. Relationships between human parotid saliva lysozyme, lactoferrin, salivary peroxidase and secretory immunoglobulin A in a large sample population. *Arch.Oral Biol.* 1989; 34:499-506.
- 190- RUDNEY, J.D. et al. Correlation between salivary levels of total proteins, lysozyme, lactoferrin, salivary peroxidase and secretory immunoglobulin A with different stimulatory states and overtime. *Arch.Oral Biol.* 1985; 30:765-771.
- 191- RUNDEGREN, J. et al. Interactions between salivary agglutinins and strains of *Streptococcus mutans* with varying degrees of surface hydrophobicity *FEMS Microb. Letters* 1987; 40:141-146.
- 192- RUSSELL, R.R.R. et al. The prospects for vaccination against dental caries. *Brit.Dent.J.* 1987; 162:29-34.
- 193- SCHIOTT, C.R. et al. The origin and variation in number of leucocytes in the human saliva. *J.Periodont.Res.* 1970; 5:36-41.
- 194- SCHNEIDER, P. et al. Effects of parathyroid hormone on total protein, calcium, magnesium, phosphorus, sodium and potassium concentrations of normal parotid saliva. *Eur.J.Clin.Investig.* 1977; 7:121-126.
- 195- SCHNEYER, L.H. Method for the collection of separate submaxillary and sublingual salivas in man. *J.Dent.Res.* 1955;34:257-261.
- 196- SCHNEYER, L.H. Source of resting total mixed saliva of man. *J.Appl.Physiol.* 1956;9:79-81.
- 197- SCHNEYER, L.H. et al. Rate of secretion by individual salivary gland pairs of man under conditions of reduced exogenous stimulation. *J.Appl.Physiol.* 1955;7:508-512.
- 198- SCHNEYER, L.H. et al. Rate of flow of human parotid, sublingual and submaxillary

- secretion during sleep. *J.Dent.Res.* 1956;35:109-114.
- 199- SCHNEYER, L.H. et al. Inorganic composition of saliva. En: Code, C.F. (Editor). *Handbook of Physiology Section 6, Vol. II. Secretion* Pag. 497-530. American Physiological Soc. Washington, 1967.
- 200- SCULLY, C. Phagocytic and killing activity of human blood, gingival crevicular and salivary polymorphonuclear leucocytes on oral streptococci. *J.Dent.Res.* 1982; 61:636-639.
- 201- SHANNON, G. et al. Hyperhydratation and parotid flow in man. *J.Dent.Res.* 1967;46:1028-1031.
- 202- SHANNON, I.L. The biochemistry of human saliva in health and disease. En: Rowe, N.H. (Editor). *Salivary glands and their secretion.* Univers.Michigan Press. Ann.Arbor. 1972, Pag. 94-121.
- 203- SHANNON, I.L. et al. A higher parotid flow rate in subjects with resistance to caries. *J.Dent.Med.* 1965; 20:128-130.
- 204- SHANNON, J.L. Climatological effects on human parotid gland function. *Arch.Oral.Biol.* 1966; 11:451-453.
- 205- SHARRY, J.J. et al. Observation on the origin of salivary leucocytes. *Acta Odont.Scand.* 1960; 18:348-358.
- 206- SHATZMAN, A.R. et al. Gustin concentration changes relative to salivary zinc and taste in human. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 1981; 78:3867-3871.
- 207- SHAW, J.H. et al. The influence of sialoadenectomized in rats on food and water consumption. *J.Dent.Res.* 1958; 37:805-810.
- 208- SHIBATA, S. et al. Effect of some factors on binding of parotid saliva basic glycoprotein to oral streptococci. *J.Periodont.* 1980; 51:499-504.
- 209- SHOMERS, J.P. et al. Isolation of a family of cysteine containing phosphoproteins from human submandibular-sublingual saliva. *J.Dent.Res.* 1982; 61:973-977.
- 210- SHOMERS, J.P. et al. Properties of cyteine-containing phosphoproteins from human submandibular-sublingual saliva. *J.Dent.Res.* 1982; 61:397-401.
- 211- SHUBERT, M.M. et al. Iatrogenic causes of salivary gland function. *J.Dent.Res.* 1987; 66: 680-688.
- 212- SLOMIANY, B.L. Tooth surface-pellicle lipids and their role in the protection of dental enamel against lactic-acid diffusion in man. *Arch.Oral.Biol.* 1986; 31:187-191.
- 213- SLOMIANY, B.L. et al. Lipid composition of submandibular saliva from normal and cystic fibrosis individuals. *J.Dent.Res.* 1982; 61:1163-1166.
- 214- SLOMIANY, B.L. et al. Salivary lipids in health and disease. *Prog.Lipid.Res.* 1985; 24:311-324.
- 215- SMITH, D.J. et al. Minor salivary gland fluid: Immunologic and physiologic parameters. *J.Dent.Res.* 1986;65:IADR Abt.No.1427.
- 216- SMITH, D.J. et al. Minor salivary glands as a source of IgG in saliva. *J.Dent.Res.* 1987; 66:IADR Abst.No. 146.
- 217- SMITH, D.J. et al. Oral immunization of human with *Streptococcus salivarius* glucosyltransferase. *Infect.Immunol.* 1987; 55:2562-2569.
- 218- SONJU, T. et al. Chemical analysis of the acquired pellicle formed in two hours on cleaned human teeth in vivo. Rate of formation and aminoacid analysis. *Caries Res.* 1973; 7:30-38.
- 219- SQUIER, C.A. et al. Enhanced penetration of nitrosornicotine across oral mucosa in

- the presence of ethanol. *J.Oral Pathol.* 1986; 15:276-279.
- 220- SREEBNY, L.M. Salivary flow and dental caries. En: Guggenheim (Editor). *Cariology Today* Karger, Basel 1984, Pag. 56-69.
- 221- SREEBNY, L.M. Salivary flow and dental caries. En: *Cariology Today. Int.Congr.Zurich* 1983, Kargel Basel 1984, Pag. 56-69.
- 222- SREEBNY, L.M. Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int.Dent.J.* 1989;39:197-204.
- 223- SREEBNY, L.M. et al Clearance of glucose and sucrose from the saliva of human subjects. *Arch. Oral Biol.* 1985; 30:269-274.
- 224- SUDDICK, R.P. et al. Mecanismos de secrecion de la saliva. En: Menaker, L. (Editor). *Bases biologicas de la caries dental.* Salvat. Barcelona. 1986; Pag. 67-118
- 225- SUDDIK, R.P. et al. Salivary Na, K and Cl secretion rate: relationship to a fluid generating mechanism. *Jap.J.Physiol.* 1970; 20:540-549.
- 226- TABAK, L.A. et al. Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *J.Oral Pathol.* 1982; 11:1-17.
- 227- TENOVUO, J. et al. Inhibition of dental plaque acid production by the salivary lactoperoxidase system. *Infect.Immun.* 1981; 34:208-214.
- 228- TENOVUO, J. et al. Interaction of specific and innate factors of immunity: IgA enhance the antimicrobial effect of lactoperoxidase system against *S. mutans*. *J.Immunol.* 1982; 128:726-731.
- 229- TENOVUO, J. et al. Relationship of the human salivary peroxidase system to oral health. *J.Oral Pathol.* 1984; 13:573-584.
- 230- TENOVUO, J. et al. Serum and salivary antibodies against *Streptococcus mutans* in young children with and without detectable oral *S. mutans*. *Caries Res.* 1987; 21:289-296.
- 231- TEWTMAN, S. et al. Effect of salivary lysozyme on glucosa incorporation and acid production of *S. mutans*. *Caries Res.* 1985; 19:414-421.
- 232- TEWTMAN, S. et al. Effect of human lysozyme on 2-deoxyglucose uptake by *S. mutans* and other oral microorganisms. *Caries Res.* 1986; 20:223-229.
- 233- THESLEFF, I. et al. The parotid gland is the main source of human salivary epidermal growth factor. *Life Sci.* 1988; 43:13-18.
- 234- TOMASI, T.B. et al. Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J.Exp.Med.* 1965; 121:101-124.
- 235- TORTOSA, M. et al. Bacteriolysis of *Veillonella alcalescens* by lysozyme and inorganic anions present in saliva. *Infect.Immun.* 1981; 32:1261-1273.
- 236- VAN DYKE, T.E. et al. Neutrophil function and oral disease. *J.Oral Pathol.* 1985; 14:95-120.
- 237- VISSINK, A. et al. Treatment of hyposalivation. *Ear, Nose Throat J.* 1988; 67:179-185.
- 238- VISSNIK, A. et al. The causes and consequences of hyposalivation. *Ear,Nose Throat J.* 1988; 67:166-176.
- 239- VRATSANAS, S.M. et al. Polyamines of dental plaque in caries-resistant vs. caries-susceptible adults. *J.Dent.Res.* 1985; 64:422-424.
- 240- Von der FEHR, F.R. Maturation and remineralization of the enamel. *Adv.Fluorine Res.* 1965; 3:83-98.
- 241- WAINWRIGHT, W.W. Human saliva VIII. A study of rate of flow of activated saliva. *J.Dent.Res.* 1939; 18:441-446.

- 242- WALKER, R.F. Salivary corticosteroids: clinical and research applications. *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 1989; 22:234-235.
- 243- WARNER, T.F. et al. Tannins, salivary proline-rich proteins and oesophageal cancer. *Med.Hypotheses* 1988; 26:99-102.
- 244- WATANABE, T. et al. The binding of human milk lactoferrin to immunoglobulin A. *FEBS Lett.* 1984; 168:203-207.
- 245- WATANABE, S. et al. A comparison of the effects of tasting and chewing foods on the flow rate of whole saliva in man. *Arch.Oral.Biol.* 1988; 33:761-764.
- 246- WEIFFENBACH, J.M. et al. Taste and salivary function. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 1986; 83:6103-6106.
- 247- WESSON, L.C. Electrolyte excretion in relation to diurnal cycles of renal function. *Medicine* 1966; 45:547-592.
- 248- WILLIAMS, R.C. et al. Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: a mechanism of antigen disposal. *Science* 1972; 77:697-699.
- 249- WILTON, J.M.A. Polymorphonuclear leucocytes of the human gingival crevice: Clinical and experimental studies of cellular function in humans and animals. En: Genco, R.J. et al. (Ed.). *Host-parasite interaction in periodontal disease.* Pag. 246-259. *Am.Soc.Microb.Wash.* 1982
- 250- WOLF, R.O. et al. Saliva and taste disorders. En: Zelles, I. (Editor). *Adv.Physiol.Sci.Vol. 28 Saliva and Salivation.* Pergamon Press Budapest 1981, pag. 341-346.
- 251- WOOD, C.M. et al. The composition of lip mucous glands secretion. *J.Dent.Res.* 1968; 38:IADR Abst. No. 100.
- 252- YOUNG, J.A. et al. Composition of saliva in mammalia. *Aust.J.Exp.Biol.Med.Sci.* 1981; 59:1-53.
- 253- ZAHRADNIK, R.T. et al. In vitro enamel demineralization by *S. mutans* in the presence of salivary pellicle. *J.Dent.Res.* 1977; 56:1103-1110.
- 254- ZUBKE, W. et al. Salivary oestriol/progesterone ratio in pregnancy. *J.Clin.Chem.Clin.Biochem.* 1989; 22:237-238.