

La saliva: componentes, función y patología

María Teresa de Echeverri * Bióloga

Palabras claves:

Saliva, proteínas, electrolitos, xerostomía

RESUMEN

El presente artículo trata de la estructura y función de los elementos de la saliva humana, en donde se encuentran proteínas con acciones claves y electrolitos que amortiguan el pH de la saliva e impiden la disolución del esmalte. Adicionalmente se revisa lo correspondiente a hiposalivación o xerostomía, mostrándose las causas y las posibilidades de tratamientos.

Finalmente, se discute la función vital de la saliva en el mantenimiento de la integridad de los tejidos orales.

Aproximadamente entre 700-800 ml. de saliva son secretados diariamente, constituyendo una de las secreciones más abundantes del cuerpo humano.

La saliva tiene una función vital en la integridad de los tejidos orales. Participa en la limpieza de la cavidad oral de residuos de alimentos y bacterias, amortigua los efectos dañinos de ácidos y bases fuertes, proporciona iones para la remineralización de los dientes, tiene poder antibacterial, antiviral y antimicótico. Además, la saliva participa en la masticación y deglución, así como en el habla.

La importancia de la saliva ha sido demostrada por los efectos catastróficos que se observan en pacientes con disminución en la producción de saliva, en quienes se presenta una mayor incidencia de caries dental, problemas con la masticación, con el habla, así como un sinnúmero de síntomas incómodos con los cuales tienen que vivir.

Funciones de la saliva.

1 - Digestión y gusto.

Los sólidos se solubilizan en la saliva antes de que las papilas gustativas puedan ser estimuladas para la sensación del gusto.

La baja concentración de sodio, cloro y glucosa de la saliva no estimulada, la hacen ideal para degustar concentraciones bajas

de sustancias saladas, dulces, ácida y amargas.

La alfa-amilasa se constituye en la enzima digestiva principal de la saliva, la cual rompe moléculas de almidón.

Las secreciones mucinosas y serosas a medida que lubrican la cavidad oral, desempeñan un papel importante en la masticación, deglución y fonación.

2- Protección.

La función protectora de la saliva no sólo es amortiguar los cambios ácidos extremos en la cavidad oral, sino que tiene un papel importante en la amortiguación de los ácidos de los alimentos y los producidos por la placa dental.

Enzimas antibacterianas como la lisozima, lactoperoxidasa y lactoferrina, además de la Inmunoglobulina A secretora, son determinantes en la ecología oral bacteriana. Las concentraciones de calcio y fosfato constituyen un mecanismo natural de defensa contra la disolución del diente, así como en la remineralización del esmalte levemente dañado.

El lavado físico-mecánico efectuado por la saliva diluye y limpia la cavidad oral de bacterias y remanentes de alimentos, así como las secreciones mucinosas son importantes en la protección contra la deshidratación de la cavidad oral.

*Magíster en Bioquímica. Profesor asistente, Departamento Ciencias Fisiológicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle.

3- Excreción.

Diferentes sustancias son excretadas en la saliva como alcaloides, antibióticos, alcohol y virus; debido a esto la saliva puede ser utilizada como medio diagnóstico para diferentes enfermedades.

Composición de la saliva

La saliva es una secreción compleja. Los fluidos orales consisten principalmente de secreciones de las glándulas salivales mayores y menores, además de una serie de componentes de origen no-salival como fluido crevicular, células de la sangre, bacterias y productos bacterianos, células epiteliales descamadas y secreciones bronquiales.

Las glándulas salivales principales están compuestas por diferentes células acinares programadas para sintetizar diferentes secreciones. Las glándulas parótidas producen una secreción proteinosa y acuosa; la secreción de las glándulas sublinguales es de tipo mucoso y por lo tanto viscoso. Las glándulas submandibulares tienen una secreción un tanto serosa como mucosa y produce saliva con menor contenido de proteínas y mayor viscosidad que las glándulas parótidas. Las glándulas salivales menores son glándulas mucosas que producen una saliva viscosa y rica en IgA. Además de esto, es bien conocido que la secreción salival varía en cantidad y consistencia después de estimulación.

A- Proteínas salivales

Las principales proteínas de la saliva están clasificadas como familias, cada una de ellas compuesta por moléculas relacionadas debido a polimorfismo genético.

Entre ellas tenemos:

1- Proteínas ricas en prolina (PRP).

Caracterizadas por un contenido de prolina entre el 25-40% en los miembros individuales. Puede ser dividida en proteínas ricas en prolina ácida, básica y glicosilada, constituyendo el 30%, 23% y 17% respectivamente del total de proteínas parotídeas, siendo las principales proteínas secretadas por las glándulas parótidas.¹

Desempeñan diferentes funciones: las PRP ácidas unen calcio² e inhiben la formación de hidroxiapatita.³ Además se adhieren fuertemente a hidroxiapatita⁴ y forman parte de la película adquirida.^{5,6} Una vez absorbida, median la adherencia de microorganismos⁷ y por tanto desempeñan un papel en la formación de la placa dental.

Las PRP básicas y glicosiladas tienen propiedades lubricantes⁸ y adsorben algunos microorganismos modulando la flora oral.⁹

2- Proteínas ricas en histidina.

Estas proteínas han sido purificadas de glándula parótida¹⁴ y tienen en común que se adhieren fuertemente a la hidroxiapatita e inhiben su formación.^{10,11} También se conoce su actividad antibacterial y antimicótica.^{12,13}

3- Esteaterina.

Es una fosfoproteína compuesta por 43 aminoácidos cuya secuencia ha sido determinada y pertenece a una única superfamilia de proteínas.^{15,16} Se encuentra en todas las personas, aunque en diferentes cantidades.¹⁷

4- Amilasa.

La amilasa salival está formada por varias isoenzimas.^{18,19} Se distinguen dos familias: La familia A que está glicosilada y tiene un peso molecular de 62000, mientras que la familia B no está glicosilada y tiene un peso molecular de 56000. Su función es hidrolizar los enlaces glicosídicos alfa-1 4 del almidón y el glicógeno.

5- Mucina.

Las glicoproteínas del tipo mucina son carbohidratos complejos de alto peso molecular impartiendo propiedades viscosas a las secreciones salivales.

Investigaciones recientes han demostrado la presencia de dos moléculas diferentes de mucina en saliva humana. La molécula más grande (aprox. 10³ kDa) ha sido designada como mucina I (MGI), mientras que la más pequeña (130-150 kDa) se denomina MG2.²⁰ Adicionalmente se ha encontrado que la MG2 existe en dos formas glicosiladas: MG2a y MG2b, diferenciándose por su contenido de ácido siálico y fucosa.^{21,22}

Las funciones de las mucinas son muy diversas. Su alto grado de glicosilación y su hidratación potencial hacen que las mucinas eviten la desecación de las superficies orales. Las mucinas pueden unirse a varias toxinas y constituyentes químicos para proteger las superficies orales contra daños medioambientales.²³ Sus propiedades viscoelásticas permiten la lubricación de los tejidos duros y blandos, minimizando la abrasión y facilitando el habla y la deglución.^{24,25} Las mucinas también interactúan con las células del huésped, como por ejemplo los fibroblastos gingivales, para modular la reparación de las heridas.²⁶ Estas glicoproteínas también desempeñan un papel en la mineralización,²⁷ además de asociarse a otras moléculas de la saliva, especialmente compuestos antimicrobiales como la lisozima, sIgA, cistatinas y anhídrido carbónico,^{28,29} convirtiéndose en concentradores de componentes antimicrobiales en diferentes superficies intraorales.

Sin embargo, el papel más importante de las mucinas salivales está en su habilidad de modular la colonización oral por una variedad grande de microorganismos. En saliva, las mucinas pueden unirse a adhesinas específicas en la bacteria,

causando aglutinación y agregación de ellas, siendo barridas por el lavado continuo de la cavidad oral.^{30,31} La película adquirida puede facilitar la adhesión bacteriana sobre la superficie del diente y sobre otras bacterias de la placa dental.^{32,33}

6- Peroxidasa.

La peroxidasa salival cataliza la oxidación de tiocianato (SCN-) a través del peróxido de hidrógeno, para generar el ion hipotiocianito (OSCN-) y el ion hipotiocianoso (HOSCN) los cuales son agentes antimicrobianos.^{34,35}

7- Lactoferrina.

La lactoferrina de la saliva es equivalente a la transferrina de la sangre, con capacidad para unir dos átomos de hierro por molécula, por lo cual tiene actividad bacteriostática al privar de hierro a las bacterias.^{36,37}

8- Gustina.

Esta proteína une Zinc y ha sido

purificada de saliva parotídea.³⁸ Se postula que es esencial para la percepción normal del gusto, además de servir como un factor de crecimiento y desarrollo de las papilas gustativas.³⁹

9- Lisozima.

Causa lisis de bacterias orales, especialmente *S. Mutans* y *Vellionella*, a través de ligarse a su superficie celular, así como interactuar con aniones salivales de baja densidad de carga (iones caotrópicos) como el tiocianato y el perclorato, desestabilizando las membranas celulares a través de activación de autolisinas.^{40,41} Además, la lisozima inhibe el crecimiento bacteriano.⁴²

10- sIg A.

La inmunoglobulina predominante en saliva es la IgA en una forma modificada, la inmunoglobulina A secretora o sIg A.⁴³

Esta inmunoglobulina difiere de la IgA del suero en que es un dímero de IgA al cual está unido un polipéptido, la cadena J, que es adquirida durante el proceso de polimerización en las células plasmáticas antes de la secreción y el componente secretor que es añadido durante el transporte mediado por receptores a través de las células glandulares y epiteliales de la mucosa.⁴⁴

La existencia de un sistema de anticuerpos locales en células plasmáticas de las glándulas salivales que pueden ser estimuladas para producir sIgA es de mucho interés por la potencialidad de producir una respuesta local a antígenos. Es conocida la respuesta en humanos de la formación de anticuerpos por ingestión de *S. Mutans*,⁴⁵ aunque la respuesta dura pocos meses.

B- Electrolitos.

La composición de los electrolitos de la saliva y el plasma se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1

	SANGRE Suero - Plasma Sangre entera (B)	SALIVA Mezclada No estimulada
pH	7.35 - 7.45 (B)	6.7
Bicarbonato mM	23-32 (B)	5
Sodio mM	135 - 145	4-6
Potasio mM	3.5 - 5.5	22
Calcio mM	2.0 - 2.5	1.5 - 4
Cloruro mM	95-105	15
Fosfatos mM	1.0 - 1.5	6

Tomado de Nikiforuk G.⁴⁶

Los principales electrolitos de la saliva son: potasio, sodio, calcio, cloruro, bicarbonato y fosfato y su concentración se ve afectada por factores como la velocidad de flujo, la duración de la estimulación⁴⁷ y la hora de colección.⁴⁸

De la tabla anterior se puede concluir que la saliva es hipotónica respecto al plasma y está sobresaturada de calcio y fosfato con respecto a éste.

1- pH salival y capacidad amortiguadora.

El sistema amortiguador más importante de la saliva es el bicarbonato en donde el pH salival está dado por la relación entre bicarbonato y ácido carbónico libre;

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{(\text{HCO}_3^-)}{(\text{H}_2\text{CO}_3)}$$

siendo $(\text{H}_2\text{CO}_3) = 0.03 \cdot \text{pCO}_2$ y el pK aproximadamente 6.1.

Puesto que la presión parcial de CO_2 en saliva permanece relativamente constante y en equilibrio con la de la sangre venosa de las glándulas, las variaciones en la concentración de bicarbonato son la principal determinante del pH salival.⁴⁹

La pérdida rápida de CO_2 de la saliva fresca y el aumento del pH pueden, en ocasiones, hacer que el producto de solubilidad de la hidroxiapatita sea muy alto, produciéndose precipitación de este compuesto, así como de otras sales de fosfato de calcio. Esto puede explicar en parte la formación de cálculos en áreas próximas a los orificios de drenaje de las glándulas parótidas y submandibulares.⁴⁶

La capacidad amortiguadora es significativa en la forma como afecta el proceso de caries dental. El bicarbonato de la saliva se difunde por la placa dental neutralizando el ácido formado por los microorganismos constituyentes.⁵⁰

2- Concentraciones de calcio y fosfato.

La fase inorgánica del esmalte consiste de hidroxiapatita cristalina. El producto de solubilidad o Ksp para hidroxiapatita está determinado por la relación:

$$\text{Ksp} = (\text{Ca}^{2+})^5 (\text{PO}_4^{3-})^3 (\text{OH}^-)$$

El valor de Ksp es aproximadamente 3.72×10^{-58} .

El producto iónico (Ip) de la saliva está dado por la relación:

$$\text{I}_p = (\text{Ca}^{2+})^5 (\text{PO}_4^{3-})^3 (\text{OH}^-)$$

Si Ip fuera menor que Ksp, el diente se disolvería. Sin embargo, Ip es mayor que Ksp y por tanto la saliva está sobresaturada respecto al diente, pero no precipita por la presencia en la saliva de moléculas que inhiben la formación de cristales nacientes (Esteaterina y otras más).

La presencia de calcio, fosfato y otros iones inorgánicos, especialmente fluoruro, hacen posible que la saliva juegue un papel protector importante al mantener la integridad de los tejidos dentales. Se conoce que la saliva desempeña un papel clave en la maduración del esmalte después de la erupción. Además, un medio ambiente rico en calcio y fosfato facilita la remineralización de lesiones cariosas incipientes o de zonas desmineralizadas del esmalte.

Los niveles del ion flúor en el ducto salival de una persona con una ingestión moderada de flúor es de 0.01 a 0.03 ppm, un poco más baja que en el plasma.⁵¹

A pesar de que la concentración de ion fluoruro es baja, es cientos de veces mayor que la del ion hidroxilo.

El producto iónico de fluorapatita está dado por la relación:

$$\text{I}_p = (\text{Ca}^{2+})^5 (\text{PO}_4^{3-})^3 (\text{F}^-)$$

y siempre excede el Ksp de la fluorapatita. Por tanto la fluorapatita es esencialmente insoluble en saliva, explicando el beneficio de tener lo más alto posible la proporción de fluorapatita en la superficie del esmalte.

La importancia de mantener y aumentar el flúor en la superficie del esmalte resulta obvia cuando se considera lo que les sucede a las personas que son transferidas de una comunidad fluorinada a una no fluorinada. En estos pacientes la concentración de flúor en la superficie del esmalte se reduce inmediatamente, así como se reduce su protección a la caries dental.⁵²

3- Significado de la saliva hipotónica.

Aun cuando se utilizan los cuatro electrolitos más abundantes del organismo, la saliva continúa siendo hipotónica con respecto al plasma, lo que hace posible que las glándulas salivales, con una presión osmótica salival pequeña, secreten grandes cantidades de agua.

Además, la saliva en contacto con la mucosa oral y con una presión osmótica menor hace posible que el agua se difunda desde la saliva hasta el epitelio en forma continua a favor de un gradiente de concentración.

Algo similar puede ocurrir en la superficie del esmalte. A pesar de ser el esmalte menos permeable al agua que la mucosa, hay evidencias de intercambio de agua a través del tejido dental en condiciones normales.⁵³ Cuando se aísla un diente y se seca, con el tiempo va apareciendo líquido en la superficie, describiéndose como "el fenómeno del llanto del esmalte", sin duda motivado por la presión hidrostática de la cámara pulpar que impulsa al agua hacia afuera, pasando por la estructura cristalina de la hidroxiapatita. Con la presencia de saliva, el fenómeno se revierte, debido a que la presión osmótica supera la presión hidrostática, penetrando en forma

constante el agua de la saliva hacia el esmalte.⁵⁴

Otro significado de la hipotonicidad de la saliva es proporcionar una secreción acuosa con un contenido bajo de sal y casi sin glucosa, permitiendo detectar concentraciones bajas de estos elementos por parte de las papilas gustativas de la lengua.

Participación de la saliva en la formación de la Película Adquirida (PA)

No existe duda de la participación de la saliva como el principal constituyente del recubrimiento que adquiere un diente poco segundos después de tener contacto con ella. Esta membrana proteínica se llama Película Adquirida y se origina por la adsorción de varias proteínas salivales sobre la superficie del esmalte. Lo anterior es crucial en la clínica cuando se requiere dejar la superficie del esmalte libre de saliva antes de cubrirla con resina.

La película puede tener un grosor de 100nm después de dos horas, y hasta 400nm después de veinticuatro a cuarenta y ocho horas en presencia de saliva.⁵⁵ La superficie de hidroxiapatita del esmalte altamente hidrofílica, adsorbe proteínas salivales a través de establecer interacciones electrostáticas con los grupos positivos y negativos de las proteínas. Algunos de los constituyentes de la PA incluye PRP ácidas, esteaterina, histatinas, cistatinas, amilasa, lisozima, mucinas, lípidos y lipoproteínas salivales, proteínas de suero y productos bacterianos.⁴⁶ Esta lista, larga pero incompleta, da cuenta de una estructura altamente compleja que incluye desde proteínas salivales predominantes, seguido por constituyentes del fluido crevicular y productos bacterianos. La composición de la PA en cuanto a contenido de aminoácidos es constante⁵⁶⁻⁵⁷ y difiere de la composición de aminoácidos de las proteínas de saliva completa. Lo anterior implica que la formación de la PA es un proceso específico

y consistente, siendo corroborado por los mecanismos específicos de colonización bacteriana en película naciente, indicando la presencia de sitios de unión específicos para la microflora inicial.⁵⁸ El panorama se complica aún más cuando se ha establecido que algunas bacterias como *Actinomyces viscosus* se unen fuertemente a PRP a través de reconocer una conformación particular de la PRP que queda expuesta cuando ésta se adsorbe a la hidroxiapatita.⁵⁹

Entre las funciones de la PA se pueden encontrar las siguientes:

a- Actúa como lubricante para prevenir el desgaste prematuro del esmalte durante la masticación.

b- Reduce la velocidad de desmineralización de la superficie del diente por alimentos y bebidas ácidas.

c- Actúa como membrana semi-permeable y reduce la movilidad iónica, mientras que no se afecta el movimiento de agua.

d- Reduce la movilidad de iones de calcio y fosfato desde el esmalte hacia el medio ambiente fluido.

e- Suministra superficie para la colonización bacteriana.

f- Previene el alargamiento continuo de la superficie del diente mediante el crecimiento de cristales de hidroxiapatita que tiende a suceder con una saliva sobresaturada con respecto a ella.

Efecto de la hiposalivación o xerostomía

La saliva es secretada en respuesta a un estímulo parasimpático. Durante la mayor parte del día la liberación es baja, dando un flujo basal. Con las comidas se genera un estímulo gustativo y masticatorio que aumenta la producción de saliva. El flujo basal se considera como una secreción de

protección, mientras que el flujo estimulado se necesita para facilitar el proceso de ingestión. El flujo basal presenta un ritmo circadiano y virtualmente se detiene durante el sueño.⁴⁸

Los diferentes estudios acerca del flujo salival permiten establecer unos valores de 0.3 a 0.4 ml por minuto como valores normales de flujo salival basal, mientras que el flujo estimulado sube a valores de 1 a 2 ml por minuto en condiciones normales.⁶⁰

La alteración más frecuente en el flujo salival es la secreción reducida o hipofunción de glándulas salivales. El término xerostomía se refiere a la sensación en los pacientes de tener la "boca seca", pasando muchas veces inadvertido por parecer algo trivial. 70-80% son mujeres y el problema aumenta con la edad.

El diagnóstico de hipofunción de glándulas salivales se basa en los hallazgos generales encontrados en la historia clínica, los síntomas asociados a esta enfermedad y los datos derivados del examen clínico.

Estudios recientes sugieren como criterio clínico para el diagnóstico de hipofunción de glándulas salivales la presencia de los siguientes puntos: sequedad en los labios, sequedad en la mucosa bucal, ausencia de saliva producida por palpación glandular y medidas de DMF total.⁶¹ Estos estudios identifican valores de 0.12 a 0.16 ml por minuto de flujo basal como los valores críticos que separan individuos normales de los que se clasifican con hipofunción salival.

La xerostomía raramente es un síntoma solitario, se presenta asociado a una gran variedad de síntomas orales y no orales.

Entre los síntomas orales se encuentran: boca seca, sed frecuente, dificultad para tragar, hablar y comer alimentos secos, dificultad para utilizar dentaduras, necesidad de ingerir líquidos

con frecuencia, sensaciones anormales en el gusto y fisuras. Los síntomas no orales son: garganta seca, visión borrosa, sensación de arena en los ojos, sequedad en la vagina, piel seca, constipación y sequedad nasal. Esto hace pensar en una hipofunción exocrina general.

Los signos clínicos asociados con xerostomía son: pérdida del brillo de la mucosa oral, sequedad de las membranas de la mucosa oral, mucosa oral pálida y delgada, fisuración del dorso de la lengua, queilitis angular, candidiasis especialmente en la lengua y el paladar, caries dental (con prevalencia aumentada y localizada en sitios no usuales), saliva más espesa e hinchazón de las glándulas salivales.

La sequedad oral se hace notoria cuando el flujo salivar se reduce un 50%, sucediendo esto en casos de hipofunción multiglandular.

Las causas principales de hipofunción de glándulas salivales y xerostomía son:

1- Ingestión de drogas anticolinérgicas, anorexiantes, antihistamínicos, antidepresivos, antisicóticos, antihipertensivos, diuréticos y drogas antiparkinsonianas. Estas drogas no dañan la estructura de la glándula salival y por tanto sus efectos son reversibles.

2- Irradiación terapéutica para cáncer.

3- Enfermedades sistémicas como condiciones reumáticas (Síndrome de Sjögren), disfunción del sistema inmune, SIDA, enfermedades hormonales como la Diabetes Mellitus, enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson.

4- Enfermedades psicogénicas como depresión.

5- Envejecimiento.⁵⁹

Tratamiento de la hipofunción

salival y xerostomía

Existen varios esquemas de tratamiento para aliviar las incomodidades que aquejan a los pacientes, así como para proteger la cavidad oral de los efectos negativos de la disminución de saliva. El tratamiento depende del grado de función glandular remanente: un esquema de estimulación de secreción, si queda secreción glandular, o un tratamiento sintomático, si el paciente no produce suficiente saliva. El odontólogo también debe manejar las complicaciones de la hipofunción salival que son: aumento en caries dental, candidiasis oral, dolor y función oral alterada.

Las técnicas de estimulación salival se dividen en:

a- Estimulación local: masticar chicle, mentas o sustancias inertes como parafina, estimulan la salivación a corto plazo. Un tratamiento más conservador es aconsejar beber agua permanentemente.

b- Estimulación sistémica: su ventaja estriba en proporcionar saliva natural con todas sus bondades.

La pilocarpina parece ser la droga más efectiva para la xerostomía. Es un parasimpaticomimético que aumenta el flujo salival.

El manejo sintomático se hace necesario para proteger los tejidos orales con sustitutos salivales. Entre ellos están las preparaciones con carboximetilcelulosa y agentes que contienen mucinas animales. Estos sustitutos no tienen buena aceptación por ser más viscosos que la saliva. Una alternativa más común y fácil, es la ingesta frecuente de agua que alivia la sequedad e irritación de las mucosas.

Se hace necesario advertir a los pacientes de no ingerir azúcar, café, ni alcohol, pues éstos empeoran la xerostomía y aumentan la incidencia de caries.

Adicionalmente se hace necesario controlar la caries dental mediante terapia con flúor.

SUMMARY

Saliva: Composition, Function and Pathology

The present article deals with the structure and function of compounds present in human saliva which include key proteins and electrolytes which buffer the pH and prevent wearing down of the enamel. In addition, the causes and treatment of hiposalivation or xerostomy is discussed.

Finally, the article considers the importance of saliva in maintaining the integrity of oral tissues.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- MINAGUCHI K. y BENNICK A.; (1989), Genetics of Human Salivary Proteins; J. Dent. Res. 68: 2-15.
- 2- BENNICK A., McLAUGHLIN A.C., GREY A.A., MADAPALLI-MATTANG.; (1981) The Location and Nature of Calcium-binding sites in Salivary Acidic Proline-rich Proteins; J. Biol. Chem. 256: 4741-4746.
- 3- MORENO E.C., VARUGHESE K., HAYD.I.; (1979), Effect of Human Salivary Proteins on the precipitation Kinetics of Calcium Phosphate; Calcif. Tissue Int. 28: 7-16.
- 4- MORENO E.C., KRESAK M., HAY D.I.; (1982), Adsorption Thermodynamics of Acidic Proline-rich Human Salivary Proteins onto Calcium Apatites; J. Biol. Chem 257: 2981 - 2989.

- 5- KOUSVELARI E.E., BARATZ R.S., BURKE B., OPPENHEIM F.G.; (1980), Immunological Identification and Determination of Proline-rich Protein in Salivary Secretions, Enamel Pellicle and Glandular Tissue Specimen; J. Dent. Res. 59: 1430-1438.
- 6- BENNICK A., CHAU G., GUDDLIN R., ABRAMS S., TUSTIAM D. y MADAPALLIMATTAN G.; (1983), The Role of Human Salivary Acidic Proline-rich Proteins in the Formation of Acquired Dental Pellicle in-vivo and in Their Fate after Absorption to the Human Enamel Surface; Arch. Oral Biol. 28: 19-27.
- 7- GIBBONS R.J. y HAY D.I.; (1988), Human Salivary Acidic Proline-rich Proteins and Statherin Promote the Attachment of *Actinomyces viscosus* LY7 to Apatitic Surface; Infect. Immunol. 56: 439-445.
- 8- HATTON M.H., LOOMIS R.E., LEVINE M.J. y TABAK L.A.; (1985), Masticatory Lubrication, the Role of Carbohydrate in the Lubricating Property of a Salivary Glycoprotein-Albumin Complex; Biochem. J. 230: 817 - 820.
- 9 - LEVINE M.J., REDDY M.S., TABAK L.A., LOOMIS R.E., BERGEY E.J., JONES P.C., COHEN R.E., STINTON M.W. y AL-HASHIMI I.; (1987), Structural Aspects of Salivary Glycoproteins; J. Dent. Res. 66: 436 - 441.
- 10- HAY D.I.; (1975), Fractionation of Human Parotid Salivary Protein and the Isolation of an Histidine-rich Acidic Peptide which shows High Affinity to Hydroxyapatite Surface; Arch. Oral Biol. 20: 553 - 558.
- 11- OPPENHEIM F.G., YANG Y.C., DIAMOND R.A., HYSLOP D., OFFNER G.D. y TROXLER R.F.; (1986), The Primary Structure and Functional Characterization of the Neutral Histidine-rich Polypeptide from Parotid Secretion; J. Biol. Chem. 261: 1177 - 1182.
- 12- MACKAY B.J., DENEPITIYA L., IACUNO V.J., KROST S.B. y POLLOCK J.J.; (1984), Growth Inhibitory and Bactericidal Effects of Human parotid Salivary Histidine-rich Polypeptides on *Streptococcus mutans*; Infect. Immun. 44: 695 - 701.
- 13- BALEKJIAN A. Y., LONGTON R.W.; (1973), Histone isolated from Parotid Fluid; Biochem. Biophys. Res. Commun. 50: 676 - 682.
- 14- HAY D.I.; (1973), The Isolation from Human Parotid Saliva of a Tyrosine-rich Acidic Peptide which Exhibits High Affinity for Hydroxyapatite Surface; Arch. Oral Biol. 18: 1531 - 1541.
- 15- HAY D.I. y GRONP.; (1976), Inhibitors of Calcium Phosphate Precipitation in Human Whole Saliva; En: Proceedings Microbial Aspects of Dental Caries, H.M. Stiles, W.J. Loesche y T.C. O'Brien, Eds.; Sp. Supp. Microbiol. Abast., Washington Information Retrieval; pág. 143 - 150.
- 16- SCHLESINGER D.H. y HAY D.I.; (1977), Complete Covalent Structure of Statherin, a Tyrosine-rich Acidic Peptide which Inhibits Calcium Phosphate Precipitation from Human Parotid Saliva; J. Biol. Chem 252: 1689 - 1695.
- 17- HAY D.I., SMITH D.J., SCHLUCKEBIER S.K. y MORENO E.C.; (1984), Relationship between Concentration of Human Salivary Statherin and Inhibition of Calcium Phosphate precipitation in Stimulated Human Parotid Saliva; J. Dent. Res. 63: 857 - 863.
- 18- DAUFFMAN D.L., ZAGER N.I., COHENE, KELLER P.J.; (1970), The Isozyme of Human Parotid Amylase; Arch. Biochem. Biophys. 137: 325-339.
- 19- KELLER P.J., KAUFFMAN D.L., ALLAN B.J., WILLIAMS B.L.; (1971), Further Studies on the Structural Differences between the Isozyme of Human Parotid alpha-Amylase; Biochemistry 10: 4867 - 4874.
- 20- LOOMIS R.E., PRAKOBPHOL A., LEVINE M.G., REDDY M.S. y JONES P.C.; (1987), Biochemical and Biophysical Comparison of two Mucins from Human Submandibular-Sublingual Saliva; Arch. Biochem. Biophys. 258: 452-464.
- 21- RAMASUBBU N., REDDY M.S., BERGEY E.J., HARASZTHY G.H., SONI S., LEVINE M.J.; (1991), Large-scale Purification and Characterization of the Major Phosphoprotein and Mucins of Human Submandibular-Sublingual Saliva; Biochem. J. 280: 341 - 352.
- 22- REDDY M.S., ROBEK L.A., HARASZTHY G.H., BIESBROCK A.R. y LEVINE M.J.; (1992), Structural Features of the Low Molecular Weight Salivary Mucin; Biochem. J. 287: 639 - 643.

- 23- MANDELL D.; (1987), The Functions of Saliva; J. Dental Res. 66 (spec. iss.): 623 - 633.
- 24- HATTON M.N., LEVINE M.J., MARGARONE J.E. y AGUIRRE A.; (1987), Lubrication and Viscosity features of Human Saliva and Commercially Available Saliva Substitute; J. Oral maxillofac. Surg. 45: 496 - 499.
- 25- AGUIRRE A., MENDOZA B., REDDY M.S., SCANNAPIEGO F.A., LEVINE M.J. y HATTON M.N.; (1989), Lubrication of Selected Salivary Molecules and Artificial Salivas; Dysphagia 4: 95 - 100.
- 26- HEANEY T. G., EMBERY G. y GREEN D.; (1986), Saliva and Salivary Sulfate Glycoprotein Inhibit adhesion and Locomotion of Human Gingival Fibroblast-like Cells in-vitro; J. Periodont. Res. 21: 266 - 278.
- 27- NIEUW AMERONGEN A.V., ODERKERK C.H., DRIESSEN A.A.; (1987), Role of Mucins from Whole Saliva in the Protection of Tooth Enamel against Demineralization in vitro; Caries Res. 21: 297 - 309.
- 28 - PROKOBPHOL A., LEVINE M.J., TABAK L.A., REDDY M.S.; (1982), Purification of a Low-molecular Weight Mucin-type Glycoprotein from Human Submandibular-sublingual Saliva; Carbohydr. Res. 108: 111 - 122.
- 29- BIESBROCK A., REDDY M.S., LEVINE M.J.; (1991), Interaction of a Salivary Mucin-secretory IgA Complex with Mucosal Pathogens; Infect. Immun. 59: 3492 - 3497.
- 30- GIBBONS R.J., SPINELL A.M.; (1970), Salivary- Induced Agregation of Plaque Bacteria; En Dental Plaque, W.D. McHugh, Edimburg E. y S. Edinborough, Livingston Ltd, pág. 207 - 216.
- 31- EBISU S., FUKUHARA H. y OKADA H.; (1988), Purification and Characterization of *Eikenella corrodens* Aggregating Factor from Submandibular-sublingual Saliva; J. Periodont. Res. 23: 328-333.
- 32- BUSSCHER H.J., VYEN H.M.W., STOKROOSI. y JONGEBLOED W.L.; (1989), A Transmission Electron Microscopy Study of the Absorption Patterns of Early Developing Artificial Pellicle on Human Enamel; Arch. Oral Biol. 34: 803 - 810.
- 33- AL-HASHIMI I. y LEVINE M.J.; (1989), Characterization of in-vivo salivary- derived Enamel Pellicle; Arch. Oral Biol. 34: 289 - 295.
- 34- IWAMOTO Y., MATSUMURA T.; (1966), Purification and Characterization of a Salivary Antibacterial Factor (SA Factor); Arch. Oral Biol. 12: 607 - 676.
- 35- TENOVUO J., MASSON-RAHEMTULLEB., PRUITK.M., ARNOLD R.R.; (1981). Inhibition of Dental Plaque Acid Production by the Salivary Lactoperoxidase System; Infect. Immun. 34: 209 - 214.
- 36- ARNOLD R.R., BREWER M., GAUTHIER J.J.; (1980), Bactericidal Activity of Human Lactoferrin: sensitivity of a variety of organism; Infect. Immun. 28: 893 - 898.
- 37 - LASSITER M.D.; (1987), Characterization of Lactoferrin Interaction with *Streptococcus mutans*; J. Dent. Res. 66: 480 - 485.
- 38- HENKIN R.I., LIPPOLDT R.E., BILSTAD J., EDELHOCH H. (1975), A Zinc Protein Isolated from Human Parotid Saliva; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72: 488.
- 39- SHATZMAN A.R., HENKIN R.I.; (1981), Gustin Concentration Changes Relative to Salivary Zinc and Taste In Humans; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 3867 - 3871.
- 40- POLLOCK J.J.; (1987), Lysozyme Protease-Inorganic Monovalent Anion Lysis of Oral Bacterial Strains in Buffer and Stimulated whole Saliva; J. Dental. Res. 66: 467 - 474.
- 41- TORTOSA M.; (1981), Bacteriolysis of *Veillonella alcalescens* by Lysozyme and Inorganic Anions Present in Saliva; Infect. Immun. 32: 1261.
- 42- IACONO V.J.; (1982), Roles of Lysozyme in the Host Response to Periodontopathic Microorganism. En Genco R.J. y Mergenhausen S.E. Eds, Proceedings Host Bacterial Interaction in Periodontal Disease, Washington D.C.; Am. Soc. Microbiol. Pres., pág. 318 - 342.
- 43- TOMASI T.B.; (1976), The Immune System of Secretions; Fdns. Immunol. Ser., Prentice-Hall Englewood Cliffs.
- 44- KRAEHNBUHL J.P., NEUTRA M.R.; (1992), Molecular and Celular Basis of Immune Protection of Mucosal Surface; Physiol. Rev. 72: 853 - 879.
- 45 - MCGHEE J.R., MESTECKY J.,

- ARNOLD R.R., MICHALEK S.M., PRINCE S.J., BABB J.L.; (1978), Induction of Secretory Antibodies in Humans Following Ingestion of *Streptococcus mutans*. En McGhee J.R., Mestecky J. y Babb J.L.: Secretory Immunity and Infection; Adv. Exp. Med. Biol. 107: 177.
- 46- NIKIFORUK G.; (1985), Understanding Dental Caries, Vol. I; Karger-Basel, New York, pág. 242.
- 47- DAWES C.; (1969), The Effects of Flow Rate and Duration of Stimulation on the Concentration of Protein and the Main Electrolytes in Human Parotid Saliva; Arch. Oral Biol. 14: 277.
- 48 - DAWES C.; (1972), Circadian Rhythms in Human Salivary Flow Rate and Composition; J. Physiol. Lond. 220: 589.
- 49- WAH LEUNG S.; (1951), A Demonstration of the Importance of Bicarbonate as a Salivary Buffer; J. Dent. Res. 30: 403.
- 50- ABELSON D.C., MANDEL I.D.; (1981), The Effect of Saliva on Plaque pH in-vivo; J. Dent. Res. 60: 1634.
- 51- SHANNON I.L.; (1977), Biochemistry of Fluoride in Saliva; Caries Res. 11 suppl. 1: 206.
- 52- JENKINS G.N., EDGAR W.M.; (1977), Distribution and Forms of F in Saliva and Plaque; Caries Res. 11 suppl. 1: 226.
- 53- BOACKLE R.J., SUDDICK R.P.; (1986), Proteínas Salivales y la Salud Oral. En: Bases Biológicas de la Caries Dental, Menaker L., Morhart R.E. y Navia J.M. Eds.; Salvat Ed. S.A. Barcelona; pág. 119.
- 54- STEINMAN R.R., LEONORA J.; (1971), Relationship of Fluid Transport Through the Dentine to the Incidence of Dental Caries; J. Dent. Res. 50: 1536 - 1543.
- 55- LIE T.; (1979), Morphologic Studies on Dental Plaque Formation; Acta Odont. Scand. 37:73.
- 56- PRAKOBPHOL A., FISHER S.J.; (1993), Human Salivary Pellicle Glycoprotein: Identification and bacterial receptor activity. En: Cariology for the Nineties, Bowen W.H., Tabak L.A. Eds.; University of Rochester Press, New York, pág. 107.
- 57- SÖNJU T., RÖLLA G.; (1973), Chemical Analysis of Acquired Pellicle Formed in two hours on Cleaned Human Teeth in-vivo; Caries Res. 7:30.
- 58 - GIBBONS R.J., HAY D.I., CHILDS W.C., DEVIS G.; (1990), Role of Cryptic Receptors (Cryptitopes) in Bacterial Adhesion to Oral Surface; Arch. Oral Biol. 35: 107 - 114.
- 59- GIBBONS R.J., HAY D.I.; (1988), Human Salivary Acidic Proline-rich Proteins and Statherin Promote the Attachment of *Actinomyces viscosus* LY 7 to Apatitic Surface; Infection Immun. 56: 439 - 445.
- 60- FDI WORKING GROUP 10, Core 1992; Int. Dent. J. 42: 291.
- 61- NAVAZESH M., CHRISTENSEN C., BRIGHTMAN V.; (1992), Clinical Criteria for the Diagnosis of Salivary Gland Hypofunction; J. DENT. RES. 7: 1363 - 1369.