

ARTÍCULO DE REVISIÓN

LA SALIVA: UNA VENTANA PARA EL DIAGNÓSTICO

Luis Alonso Calatrava Oramas

E-mail: lcalatravao@hotmail.com

Recibido: 27-04-2014

Aceptado: 13-07-2014

RESUMEN

La saliva es una secreción glandular de las tres pares de glándulas salivales mayores, la parótida, sub mandibular y sub lingual, las glándulas salivales menores y el fluido gingival. La función de la saliva es principalmente protectora, sin embargo posee otras funciones. La severa reducción de su flujo no sólo produce un deterioro violento de la salud oral, sino que tiene un impacto en el deterioro de la calidad de vida del paciente. La xerostomía se ha hecho más común en la medida que la expectativa de vida aumenta. La polifarmacia causa reducción del flujo salival y esta afección también se presenta en el Síndrome de Sjögrens. Esta revisión bibliográfica es sobre el papel de la saliva, la prevalencia de la sequedad de la boca y la importancia del flujo salival, así como otros aspectos sistémicos asociados a la saliva. Comprender la saliva y su papel en la salud y la enfermedad, ayudará a promover una mayor conciencia entre los profesionales de la salud sobre este problema, su prevención y tratamiento.

DeCS: Saliva, Síndrome de Sjögrens, sequedad de boca, xerostomía; calidad de vida.

Saliva: a window for the diagnosis

SUMMARY

Saliva is a glandular secretion of the three pairs of major salivary glands, (parotid, sub mandibular and sublingual), minor salivary glands and gingival fluid. The function of saliva is primarily protective, however it may have others. The severe reduction of its flow not only produces a violent deterioration of oral health, but it has an impact on the weakening of the patients' life quality. Xerostomy has become more common as life expectation increases. Polypharmacy causes decrease in salivary flow and this condition also occurs in Sjogren's syndrome. The present literature review is about the role of saliva, prevalence of mouth dryness as well as other systemic aspects associated to saliva. The understanding of saliva and its role for health and illness will help to promote a greater awareness among health professionals on the issue, its prevention and treatment.

MeSH: Saliva, Sjogren's syndrome, xerostomia, acquired pellicle, quality of life

INTRODUCCIÓN

¿Es importante la saliva? Un mundo sin saliva es un mundo sin placer; es sequedad de la boca. La saliva viscosa altera el sabor, desvía el sentido del olfato, dificulta la fonación y la masticación, es factor de riesgo de las caries y erosión en los dientes, halitosis, acidez y esofagitis ; agrava el reflujo ácido, cambia la dieta, causa lengua ardiente y labios quebradizos, besos secos y facilita las infecciones por hongos . *Frecuentemente su ausencia está acompañada de* desecación ocular, nasal y dérmica.

La saliva, es el bio-fluido del cuerpo humano más disponible y de obtención no invasiva, que de forma permanente "baña" la cavidad bucal y trata de hacer frente a un entorno en constante cambio; es el único lugar en el cuerpo donde un tejido mineralizado está expuesto al ambiente externo, donde hay interacciones complejas entre diferentes superficies: tejidos blandos y duros, alimentos, el aire y los microorganismos. Sin duda la saliva juega un importante papel en la salud. Otros fluidos del organismo, la sangre, la orina, el sudor y las lágrimas han sido ampliamente estudiadas y usadas como indicadores de salud y enfermedad.

El campo de los diagnósticos salivales es bastante nuevo, pero un número creciente de informes se han publicado sobre el tema. Su condición emergente es evidente, por los análisis investigados, muchos de ellos sólo en el diseño de estudios transversales. El objetivo de esta revisión bibliográfica es realizar una actualización sobre la saliva, este importante elemento de la salud bucal de la población.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA BIOLOGÍA SALIVAL

Este fluido complejo es claro y con pH cercano al neutro (pH 6-7). Posee propiedades lubricantes, antibacterianas y digestivas, y proviene en un 93% de las glándulas salivales mayores y 7% de las menores. Cuando es estimulada tiene una poderosa acción amortiguadora o buffer, que juega un importante papel en el intercambio de pH que ocurre por la producción o presencia de ácidos ¹.

En la superficie de los dientes, la saliva interviene de manera significativa en la formación de la película adquirida (PA), y a su vez en la homeostasis del crecimiento y la defensa físico-química de los dientes, así como en la adhesión bacteriana (y la colonización) a las superficies de los dientes, que pueden conducir a la formación de caries e inflamación periodontal. La PA también puede ser considerada como una herramienta importante en la exclusión ventajosa de microbios patógenos transitorios que entran en la boca. La saliva además juega un papel importante físico-químico, en la defensa inmune de las superficies de la mucosa oral (a través de la acción antimicrobiana directa y la aglutinación o exclusión de los microbios) y en la regulación fina (activación / modulación) de las reacciones inmunitarias de las mucosas bucales ^{2,3}.

Sin duda la saliva tiene uno de los papeles más difíciles de realizar en el cuerpo humano. Facilita el sabor y la detección de alimentos nutritivos y también sirve de defensa de infección de la mucosa de la microbiota presente en la boca. Cumple con estos papeles por tener una composición compleja y sus propiedades físicas versátiles. Los componentes de proteínas

e iones conforman una solución viscoelástica en 99% de agua, capaz de muchas funciones, tales como actuar como un lubricante y un agente antimicrobiano, la prevención de la disolución de los dientes, ayudando a la digestión y facilitar el sentido del gusto ¹.

Es importante destacar que las células de los acinos salivales producen macromoléculas (las cuales le dan a la saliva esas propiedades únicas) que luego en los mismos acinos y ductos se combinan para producir un fluido hipotónico que junto a otras macromoléculas llegan a la cavidad bucal, controlada por el sistema nervioso autónomo, y estimulada por la presencia de alimentos en la boca⁴; este sistema de ductos tienen varios tipos celulares diferentes (intercaladas, estriados y excretoras y su composición difiere entre las glándulas salivales)⁵. Los nervios parasimpáticos producen acetilcolina que estimula la secreción del fluido y los nervios simpáticos descargan nor-adrenalina que estimula la secreción de las proteínas. La saliva sublingual, producida por los acinos mucosos es gruesa y viscosa; las células serosas de la parótida es delgada y acuosa. La sub maxilar es mixta ⁶.

El análisis a través de la saliva es un campo emergente que ha progresado a través de varios acontecimientos importantes en la última década, incluyendo la publicación del proteoma salival humano y la incorporación de fondos para integrar las nanotecnologías y los conceptos de ingeniería de microfluidos en el desarrollo de dispositivos compactos para un rápido análisis de esta secreción ⁷.

Este fluido ofrece ventajas para la investigación: muestra más pequeñas, la posibilidad de un estudio dinámico, una mayor sensibilidad, no

invasivo, el procedimiento de recogida es sencillo, existe una buena cooperación del paciente, la posibilidad de colección en cualquier lugar, ningún equipo ni técnico súper-capacitado para la recolección, correlación con los niveles en la sangre, potencialmente valiosa para los niños y adultos mayores, más precisa que la sangre para la detección de muchas enfermedades bucales y sistémicas, pueden proporcionar una solución rentable y un enfoque para el estudio de grandes poblaciones. Los avances en el uso de la saliva como un fluido de diagnóstico se han visto favorecido por las actuales tecnologías; la técnica de fluorescencia ligado a enzimas, ensayos de Western blot y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ^{8,9}.

FLUJO SALIVAL Y XEROSTOMÍA

El flujo normal de saliva no estimulada (en reposo) es aproximadamente de 0.3 ml/min. y el de la saliva estimulada es de 1-2 ml/min. Cuando los valores caen en un 50 % de su valor normal, los sujetos se quejan de resequead. Una persona con 0.30 ml/min de fluido salival, notará su sequedad cuando cae a 0.14ml/min. Así cuando hay una reducción del 50%, más de una glándula está afectada y probablemente es sistémica¹⁰. Sin embargo, no existe un valor aceptado universalmente para el flujo salival¹¹.

Sreebny¹¹ analizó datos de varios estudios de prevalencia en el mundo, en los cuales entre el 14 y 46% de la población respondió positivamente, cuando se interrogó sobre boca seca. Añadió que la muestra incluyó un número importante de personas, pero añadió que la amplia diferencia depende de cómo se realice la anamnesis. Si pregunta ¿Ud. Sufre de resequead de la boca en la mañana o en la

noche? recibe una respuesta, mientras que al preguntar ¿Sufre de boca seca continuamente? recibe otra. Agrega el autor que en dos estudios separados con la misma pregunta ¿Su boca esta generalmente seca?, resultó en un 21 % de hombres y 33% de mujeres afirmativamente, y similarmente en el otro estudio 23 y 28 %. Ambos estudios demostraron un aumento de respuestas positivas con la edad, en toda la población y en los que ingerían medicamentos. En los pacientes mayores de 60 años, entre el 30 y 40 por ciento se quejaron de xerostomía.

Aunque las drogas son las herramientas terapéuticas más poderosas que tenemos para mejorar la calidad de vida de la población, su uso no está exento de efectos adversos¹². Para algunos la causa más común de la hipofunción salival es el efecto colateral del uso de drogas medicamentosas¹². Cientos de prescripciones producen resequedad salival y a media que más droga se consume, mayor es la prevalencia de la xerostomía. El Instituto Nacional de Investigación Dental y Cráneo Facial ha reportado que más de 400 medicamentos pueden producir como efecto colateral sequedad de la boca¹². En general esta desecación farmacológica es reversible; al eliminar el factor que induce la xerostomía, se restaura el flujo normal¹³.

La realidad es que hoy en día hay muchos pacientes poli medicados, y es difícil encontrar la causa de sus efectos adversos en la cavidad bucal, que aumentan exponencialmente cuando se combinan más de 4 fármacos. Los más comunes son la xerostomía, alteración del gusto, agrandamiento gingival, cambios de la mucosa oral, pigmentaciones, halitosis, osteonecrosis, infecciones oportunistas, diátesis hemorrágica y

la mucositis causada por el tratamiento del cáncer¹³.

Los medicamentos más comunes son: Analgésicos (no narcóticos, AINES y narcóticos), reguladores del apetito (anfetaminas), preparaciones anti-acné, anti-artríticos, anticolinérgicos y antiespasmódicos; antidiarreicos, antihistamínicos, anti hipertensivos y diuréticos; drogas anti Parkinson, agentes psicotrópicos y anti psicóticos¹⁰.

El flujo de saliva es menor durante el sueño; esto explica porque el contaje bacteriano y la tendencia a la halitosis son mayores antes del desayuno¹⁴. El mal aliento es causado por la presencia de compuestos volátiles sulfurados presentes en el aire exhalado. Estos compuestos resultan de la degradación proteolítica por las bacterias de los péptidos que contienen los sulfuros y los aminoácidos en saliva, fluido crevicular, sangre y células epiteliales que se descaman presentes en la saliva¹⁵.

La saliva en la boca no es uniforme. La producción de saliva es constante, variable y dependiente de la estimulación nerviosa y de los impulsos generados por los movimientos propios de la lengua, labios y músculos mímicos de la cara. El ser humano segrega de 1 a 1,5 litros de saliva diarios, a velocidades promedio de 0,25 a 0,35 ml/min en estado de reposo, pudiendo variar por estimulación nerviosa y su propio ciclo circadiano¹⁶. Existen “autopistas de saliva” como en las superficies linguales de los molares inferiores donde el flujo es mayor y más rápido, y zonas de flujo menor y lento, como las superficies vestibulares de los incisivos superiores. Por ello la placa que se localiza en las regiones donde el volumen y la

velocidad de la saliva es menor, será más cariogénica que la placa de las regiones de la boca donde existen “autopistas de saliva”¹⁷.

COMPOSICIÓN ORGÁNICA DE LA SALIVA

La saliva no es meramente un ultra filtrado de plasma; incluye proteínas, hormonas, anticuerpos, y otros compuestos moleculares que se miden normalmente en la rutina de un análisis de sangre. Sin duda, las funciones de la saliva son una ventana de diagnóstico para el cuerpo, tanto en la salud como en la enfermedad.

Se compone de aproximadamente 99% de agua, es isotónica en el acino y se convierte en hipotónica al reabsorberse el Na⁺ y Cl⁻, a medida que pasa a través el sistema de ductos. Esta hipotonicidad facilita la sensibilidad del gusto e hidrata diversos compuestos orgánicos que forman una capa protectora sobre la mucosa oral. El bicarbonato resultante sirve como un agente tampón y el calcio y fosfato neutralizan los ácidos que de otro modo comprometerían la integridad mineral del diente.

La función protectora de la saliva es regular la microflora, manteniéndola natural. Además actúa como fuente de nutrientes para las bacterias y contribuye a controlar el pH del ambiente oral. Quizás uno de los mecanismos antibacterianos más efectivos es la acción de lavado de la saliva. Las proteínas de la saliva brindan protección antimicrobiana, así por ejemplo la sialoperoxidasa actúa inhibiendo el metabolismo bacteriano, mientras la lisozima ataca las paredes celulares de bacterias susceptibles¹⁸, las histatinas (3 y 5) conforman

la defensa contra la actividad fúngica¹⁹ y el lactoferrín que tiene un efecto bacteriostático²⁰.

Estas proteínas y glicoproteínas que pueden influir en varios aspectos de la salud bucal y muchas contienen altos niveles de prolina (35-40 %). El contenido total de proteínas en la saliva de la parótida humana, es rico en prolina (casi el 70 %). La amilasa comprende la mayor parte del resto del contenido total de proteínas de la saliva de la parótida; las otras proteínas (la lisozima, la lactoferrina, peroxidasa, y la IgA secretora) son relativamente menores y han recibido más atención al vincular la saliva y la salud bucal¹⁸.

La estaterina salival permite mantener el estado de sobresaturación de la saliva con respecto a las sales de calcio y de fosfato, inhibiendo su precipitación. Por lo tanto, contribuye en gran medida al mantenimiento de la dentición, mientras que al mismo tiempo proporciona posibilidades de heterogeneidad en la colonización microbiana a través de sus patrones de unión bacteriana específica. Estas funciones cruciales en el mantenimiento de la integridad del esmalte de los dientes, se localizan en regiones definidas dentro de la molécula de la estaterina.

Se han identificado histatinas intactas formando la película adquirida in vivo, atribuyéndole propiedades anti-desmineralización cuando se unen a fosfatos¹⁹. Parece que la unión en la superficie del esmalte se produce antes de su degradación proteolítica, y la unión al mineral ejerce un efecto protector contra nuevas degradaciones proteolíticas enzimáticas¹⁹. La duración de la vida de histatinas en el medio ambiente salival es muy corta, debido a la alta sensibilidad a las proteasas²⁰.

Las mucinas son el componente orgánico principal de la saliva segregada por las glándulas salivales submandibular / sublingual, y son grandes glicoproteínas. Poseen un alto potencial para la hidratación y prevenir la deshidratación, mientras que sus propiedades visco- elásticas proporcionan lubricación. También pueden unirse a las toxinas, aglutinan bacterias, interactúan con las células huésped, y son componentes importantes de la película adquirida y la matriz de la placa. Se ha reportado que las mucinas salivares contribuyen en gran medida al efecto protector de la película adquirida^{21, 22}.

SALIVA, PELÍCULA ADQUIRIDA Y EROSIÓN DENTAL

La comprensión de la composición y función de la (PA), capa orgánica que cubre las superficies de los dientes, ha sido un objetivo importante en la biología oral. Cuando esta película fue descubierta por primera vez, se pensó que era de origen embriológico. Sólo a mediados de este siglo llegó a ser evidente que se formó después de la erupción del diente. Inicialmente, las pequeñas cantidades de material que se podían obtener prácticamente limitaron la investigación del análisis de proteínas y de aminoácidos en la película. Más tarde, las técnicas inmunológicas permitieron identificar muchas proteínas salivales y un menor número de no salivales como constituyentes de esta película. Sin embargo, a esta fecha, el aislamiento y la caracterización bioquímica directa in vivo de las proteínas de la película es difícil, porque sólo unos pocos microgramos se pueden obtener a partir de un solo donante. Por lo tanto, su composición y estructura no son todavía claras. La información sobre las funciones de película

se ha obtenido principalmente a partir de los experimentos in vitro llevados a cabo con discos de hidroxiapatita y esmalte cubiertos de saliva; se ha determinado que protege el esmalte mediante la reducción de la desmineralización partir de un desafío con ácidos²³, y sirve además como una barrera natural contra la erosión dental.

Este tegumento (PA), formado *in vivo* como un resultado de la adsorción selectiva de proteínas salivales sobre la superficie del diente, contiene lípidos y glicoproteínas; es acelular y delgada, y se forma sobre las superficies del diente después de la exposición al medio ambiente bucal. También incluye proteínas derivadas no-salivales, carbohidratos y lípidos. Se organiza en la interfaz entre los dientes y el medio ambiente oral, y juega un papel clave en el mantenimiento de la salud bucal mediante la regulación de procesos, incluyendo la lubricación, la desmineralización y remineralización, y dar forma a la composición de la flora microbiana que se adhieren a las superficies del diente. El conocimiento de su estructura y la manera que se correlaciona con sus funciones de protección, pueden dar una idea de varios estados patológicos bucales, incluyendo caries, la erosión y la enfermedad periodontal²⁴.

La composición de la película adquirida formada in vivo se ha estudiado por muchas técnicas, incluyendo la microscopía, el análisis de aminoácidos, cromatografía de intercambio iónico y la electroforesis. Todos estos estudios han sido limitados, por las dificultades encontradas para obtener la cantidad adecuada de material para la caracterización bioquímica clásica. Sin embargo, la composición de

aminoácidos de películas adquiridas de diferentes sujetos es muy similar²⁵.

Un estudio investigó el proceso dinámico de la formación de PA utilizando enfoques proteómicos y demostró que hay una tendencia a que las proteínas salivales con afinidad al calcio y fosfato sean más abundante en las primeras etapas de la formación de la PA, mientras que las proteínas con reconocida propiedad de interacción proteína-proteína, aparecen en su desarrollo final. La comprensión de la formación de película es de gran interés en el campo de la odontología preventiva debido a que actúa como un soporte sólido para el desarrollo de la biopelícula. Por lo tanto, es razonable postular que la interferencia en la composición de la proteína y la estructura de la PA durante su formación, podría ser un enfoque preventivo significativo. A largo plazo, estos resultados podrían ser utilizados para desarrollar sustitutos salivales y terapéuticos para el control del crecimiento de biopelículas y remineralización de caries tempranas²⁶.

Numerosas proteínas que componen la película sirven para diferentes funciones dentro de esta capa delgada. Un estudio *in vitro* realizó análisis de microdureza y demostró que la mezcla de caseína y de mucina mejoraron significativamente las propiedades de inhibición de la erosión, de la capa de PA humana²⁷. La adición de otras proteínas no afectó estadísticamente su función. Estos datos sugieren que las interacciones proteína-proteína pueden desempeñar un papel importante en su eficacia para evitar la erosión.

La erosión dental es un trastorno multifactorial que puede resultar en la pérdida de estructura y función de los dientes, aumentando

potencialmente la sensibilidad dental. La exposición del esmalte a los ácidos a partir de fuentes bacterianas no es responsable de la progresión de la erosión. Estos desafíos erosivos son contrarrestados por las propiedades anti-erosivas de la PA²⁷.

A pesar de su papel crítico obvio en la protección de las superficies de los dientes, las características de adhesión esenciales de las proteínas de la PA en la superficie del esmalte han sido pobremente estudiadas. Un estudio reciente encontró que la histatina 5 exhibe fuertes fuerzas de adhesión (90% > 1.830 nN) a la superficie de la hidroxiapatita, mayor que la albúmina (90% > 0.282 nN)²⁸.

PERSPECTIVA FUTURAS

La terapia génica consiste esencialmente en introducir material genético específico en las células diana para compensar los genes anormales o para transformar una proteína en beneficiosa sin producir efectos tóxicos en los tejidos vecinos. Este tratamiento se puede utilizar con propósitos reparadores o farmacológicos. Conocer cómo las células y citocinas interactúan para promover el desarrollo del Síndrome de Sjögrens es un campo muy prometedor de la investigación. Con el desarrollo de las técnicas, los factores genéticos subyacentes complejos involucrados en este síndrome prometen poder identificarlos²⁹.

Un reporte del Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial (NIDCR)³⁰, señala que la terapia génica puede realizarse con seguridad en las glándulas salivales humanas. Mostraron que el gen transferido, Aquaporin-1, tiene un gran potencial para

ayudar a los sobrevivientes de cáncer de cabeza y cuello, que tienen boca seca crónica. El gen Acuaporina-1 codifica una proteína que forma naturalmente un tipo de poro para los canales de agua en las membranas de las células, con el fin de ayudar a mover el líquido, tal y como ocurre cuando las células de las glándulas salivales secretan saliva en la boca. Agregan los autores que se requiere investigación adicional para desarrollar métodos que no sólo eviten una respuesta inmune^{30,31}.

CONCLUSIONES

1- La presencia de la saliva es vital para el mantenimiento saludable de los tejidos orales y conocer su papel ayuda a concientizar a los profesionales de salud en el problema, su prevención y tratamiento.

2- La saliva es importante para la salud. Resguarda contra ataques inmunológicos, bacterianos, infecciones virales y por hongos. Actúa como buffer de los ácidos orales y esofágicos, lubrica las membranas, interviene preventivamente en el reflujo gastroesofágico, contribuye a la fonación, el gusto y en la

preparación de la deglución y digestión de los alimentos.

3- Debido a la mejora de las tecnologías de genómica y proteómica, el uso de los diagnósticos salivales en un entorno clínico se está convirtiendo en una realidad, analizando una amplia gama de metabolitos de bajo peso molecular endógenas presentes en la saliva.

4- A los pacientes con reducción salival debe explicarse las causas de su condición y realizarles tratamientos integrales, incluyendo consejos de dieta, ingestión de líquidos, consulta periódica con el odontólogo, uso de fluoruros, estimulantes salivales como goma de mascar sin azúcar, evitar hábitos alcohólicos, tabaquismo y drogas y realizar investigación sobre posibles complicaciones sistémicas.

5- La película adquirida se forma por la adsorción selectiva de proteínas salivales en la superficie del esmalte de los dientes; forma una interfaz crítica entre la fase mineral de los dientes (hidroxiapatita) y la biopelícula microbiana oral. Sirve además como una barrera natural contra la erosión dental.

REFERENCIAS

- 1- Vukosavljevic D, Custodio W, Buzalaf MA, Hara AT, Siqueira WL. Acquired pellicle as a modulator for dental erosion .Arch Oral Biol 2014; 59(6):631-638
- 2-Carpenter G. Cotroneo E. Moazzez R. Rojas-Serrano M. Donaldson N. Austin R. Zaidel L. Bartlett D. Proctor G Composition of Enamel Pellicle from Dental Erosion Patients Caries Res 2014; 48(5):361-367.
- 3- Fábíán,TKHermann,PBeck,AFejérdy,P and Fábíán,G. Salivary Defense Proteins: Their Network and Role in Innate and Acquired Oral Immunity Int J MolSci 2012; 13(4):4295-4320
- 4-Whelton, H Introduction: The anatomy and Physiology of Salivary glands, en Edgar and O'Mullaneeds.Saliva and Oral Health. British Dent AssocLondon. 2 Edition, 1996.Cap 1.
- 5- Smith, OM. Mechanism of secretion by salivary glands, en Edgar and O'mullane eds. Saliva and Oral Health. British Dent Assoc. London 2 edition, 1996 cap. 2
- 6- Catalán,MNakamoto,T and Melvin JE. The salivary gland fluid secretion mechanism J. Med. Invest. December, 2009; 56 Suppl:192-196,
- 7-Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, Floriano PN, Simmons G, BhagwandinB,JacobsonJW, ReddingSW, EbersoleJL, McDevitt JT. Current developments in salivary diagnostics. Biomark Med. 2010; 4(1):171-89.
- 8- Greabu M, Battino M, Mohora M, Totan A, Didilescu A, Spinu T, Totan C, Miricescu D, Radulescu R. Saliva-a diagnostic window to the body, both in health and in disease. J Med Life. Apr 2009; 2(2): 124–132.
- 9- Malathi,NMythili,S and Vasanthi HR Salivary Diagnostics: A Brief Review ISRN Dentistry Vol 2014 (2014), Article ID 158786, 8 pages
- 10- Sreebny, LM Xerostomia: diagnosis, management and clinical complications in Edgar and O'Mullane eds. Saliva an Oral health. British Dent Assoc London. 2 Edition 1996. Cap 4.
- 11- Sreebny, LM Saliva in health and disease: an appraisal and update. Int Dent J. 2000; 50:140-161.
- 12- NIDCR - La bocaseca National Institute of Dental and Craniofacial Research. 10/12/2013 <http://www.nidcr.nih.gov/Espanol/SaludOral/LaBocaSeca/BocaSeca.htm>
- 13- Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region.Crit Rev Oral Biol Med. 2004 Jul;15(4):221-39.
- 14- Mahesh D.R., Komali G., Jayanthi K., Dinesh D., Saikavitha T.V., and Preeti Dinesh Evaluation of Salivary Flow Rate, pH and Buffer in Pre, Post & Post-Menopausal Women on HRT J ClinDiagn Res. Feb 2014; 8(2): 233–236
- 15-Loesche, W.The effects of antimicrobial mouthrinses on oral malodor and their status relative to US Food and Drug Administration.QuintInt . 1999; 30:311-318
- 16- Sánchez N, Sosa,M Urdaneta L Chidiak, S y Jarpa, P.Cambios en el flujo de pH salival de individuos consumidores de chimó Revista Odontológica De Los Andes 2009; 4(1):6-13
- 17-Dawes, D Clearance of Substances from the oral cavity.Implications for oral health, in Edgar and O'Mullane eds. Saliva and Oral Health.British Dent Assoc. London. 2 Edition 1996; Cap 5

- 18-Bowen NH Salivary Influences in the Oral Microflora in Edgar and O'Mullane eds. Saliva and oral Health. British Dent. Assoc. London. 2 Edition. 1996. Cap 7
- 19-Kimos P; Molero G; Montemurro y Pellicer, L- Proteínas salivales. *Histatina. Clínica al día*. 2001; 10(1):47-54
- 20- Siqueira WL, Margolis HC, Helmerhorst EJ, Mendes FM, Oppenheim FG. Evidence of intact histatins in the in vivo acquired enamel pellicle. *J Dent Res*. 2010; 89(6): 626–630.
- 21-Buzalaf Marília Afonso Rabelo, Hannas Angélicas Reis, Kato Melissa Thiemi. Saliva and dental erosion. *J. Appl. Oral Sci* 2012; 20(5): 493-502.
- 22- Brad Henson, The Positive Medicinal Properties of Saliva in David T. Wong and the UCLA Dental Research Institute. *Saliva-Based Translational Research & Clinical Applications (StarCA)*, Los Angeles, 2007.
- 23- U. Lendenmann J. Grogan F.G. Oppenheim Saliva and Dental Pellicle-A Review *ADR* December 2000; 14(1):22-28
- 24- Siqueira WL, Custodio W, McDonald EE. New insights into the composition and functions of the acquired enamel pellicle. *J Dent Res* December 2012; 91: 1110-1118
- 25- Lussi, A. Jaeggi, . Erosion—diagnosis and risk factors *Clinical Oral Investigations* 2008; 12(1) Suppl:5-13
- 26- Lee YH, Zimmerman JN, Custodio W, Xiao Y, Basiri T, Hatibovic-Kofman S, Siqueira WL. Proteomic evaluation of acquired enamel pellicle during in vivo formation. *PLoS One*. 2013 Jul;8(7):e67919
- 27-Cheib Z. Lussi A. Impact of Acquired Enamel Pellicle Modification on Initial Dental Erosion. *Caries Res* 2011; 45:107–112 (DOI:10.1159/000324803)
- 28- Vukosavljevic, D. Helmerhorst, EJ Xiao, Y Custodio, W Zaidan F.C. Oppenheim F.G. Siqueira W.L Nanoscale Adhesion Forces between Enamel Pellicle Proteins and Hydroxyapatite *J Dent Res*. 2014 May;93(5):514-9.
- 29- Vukosavljevic, D. Helmerhorst, EJ Xiao, Y Custodio, W Zaidan F.C. Oppenheim F.G. Siqueira Yi-fan Huang, W.L Qian Cheng, Chun-miao Jiang, et al., The Immune Factors Involved in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Sjogren's Syndrome, *ClinDevImmunol*. 2013;2013:160491. doi: 10.1155/2013/160491. 2013 Jul 9
- 30-Gene Therapy for Salivary Gland Shows Promise. National Institutes of Health. December 3, 2012
- 31-Shilpashree, HS. Sarapur, S Gene Therapy in Dentistry A Review *N Y State Dent J*. 2013 Aug-Sep;79(5):60-4