

Revisión bibliográfica

Rol de la saliva en la homeostasis de la cavidad bucal y como medio de diagnóstico.

Role of saliva in the oral cavity homeostasis and as a diagnostic tool.

Resumen

El 99% de la saliva es agua. No obstante, el 1% remanente son moléculas orgánicas e inorgánicas substanciales para la homeostasia de la cavidad bucal. Este artículo, presenta los estudios publicados en la literatura científica, acerca de los componentes de la saliva relacionados con sus funciones y su uso como herramienta de diagnóstico. La estructura-función de las moléculas en solución acuosa, establecen su relación con el mantenimiento de la salud bucal. Como medio diagnóstico, permite reconocer las concentraciones de estos componentes endógenos, así como de los exógenos. Comprender el papel de la saliva en el mantenimiento de la salud, así como sus posibilidades de diagnóstico, es importante en la odontología clínica.

Palabras clave: Saliva, estructura-función, diagnóstico.

Summary

99% of saliva is water. However, the remaining 1% (organic and inorganic molecules) is substantial to homeostasis of the oral cavity. This article reviews scientific published studies regarding the saliva components related with their functions and their use as a diagnostic tool. The structural-function of molecules in aqueous solution, establish their relationship with maintenance of oral health. Saliva as a diagnostic tool, allows recognizing these endogenous components concentrations, as well as exogenous. To understand the role of saliva in maintaining health, as well as their diagnostic possibilities, is important in clinical dentistry.

Key words: Saliva, structure-function, diagnosis.

Introducción

El fluido salival es una secreción exocrina, consistente en aproximadamente 99% de agua, que contiene una variedad de electrolitos y proteínas de importancia para la salud bucal. Los componentes interactúan y son responsables de las diversas funciones atribuidas a la saliva⁽¹⁾.

La secreción diaria oscila entre 500 y 700 ml., con un volumen medio en la boca de 1,1 ml.. Su producción está controlada por el sistema nervioso autónomo. En reposo, la secreción oscila entre 0,25 y 0,35 ml/m y procede sobre todo de las glándulas submandibulares (65% a 70%). Ante estímulos sensitivos, eléctricos o mecánicos, el volumen puede llegar hasta 3 ml/m y proviene de las glándulas parótidas que contribuyen con más del 50% del total de la secreción. El mayor volumen salival se produce antes, durante y después de las comidas, alcanza su pico máximo alrededor de las 12 del mediodía y disminuye de forma muy

considerable por la noche, durante el sueño^(2,3).

Sin embargo, los valores denominados “normales” para flujo salival estimulado y no estimulado exhiben una variación biológica grande (hidratación, ciclo circadiano, edad, actividad física, género, masticación). Por lo tanto, los flujos salivales de los pacientes deben ser monitoreados regularmente y no establecer como “normal” o “anormal”, basándonos sólo en una medición^(4,5).

La saliva total o entera se refiere a la mezcla compleja de los fluidos de las glándulas salivales y surco gingival, el trasudado de la mucosa oral, faríngea y de las vías aéreas superiores, bacterias, restos de alimentos, células sanguíneas y epiteliales descamadas, así como trazas de medicamentos o productos químicos^(6,7).

La saliva es fundamental para preservar y

mantener la salud de los tejidos orales y se ha utilizado como una fuente de investigación no invasiva del metabolismo y la eliminación de muchos fármacos.

Actualmente, la saliva representa un medio auxiliar cada vez más útil de diagnóstico. La sialometría y la sialoquímica se utilizan para diagnosticar enfermedades sistémicas, vigilancia de la salud general, y como un indicador de riesgo de enfermedades que crean una estrecha relación entre la salud oral y sistémica.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de la relación entre componentes salivales, sus funciones y utilidad diagnóstica.

La revisión se realizó a través de la consulta de bases de datos (PubMed, Scielo, Lilacs y Ebsco), para acceder a artículos de los últimos

5 años (2010-2014). La búsqueda se llevó a cabo mediante el uso de textos combinados y las estrategias de MeSH y DeCS, que

respondieran a las palabras clave: saliva, componentes, biomarcadores y diagnóstico. Se seleccionaron 25 referencias relevantes, que

respetaban los requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas (ICMJE).

Composición de la saliva y sus funciones

El componente más abundante es el agua (98.4-99.0%), y el resto son sólidos (0.6-1.0%): inorgánicos (0.2-0.4%) y orgánicos (0.4-0.6%). Los constituyentes inorgánicos son iones fuertes y débiles (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, bicarbonatos y fosfatos). En pequeñas cantidades: amonio, bromuro, cobre, fluoruro, yoduro, litio, magnesio, nitrato, perclorato, tiocianato. La saliva estimulada tiene una concentración iónica similar a la del plasma⁽¹⁾.

Contiene un amplio rango de constituyentes orgánicos, siendo los más importantes desde el punto de vista funcional, un grupo de glicoproteínas complejas, mucopolisacáridos y mucinas. El contenido total de proteínas es de 0.5 a 3 mg/ml, siendo bastante estable e independiente de la tasa de flujo salival. La mayoría son producidas por las glándulas salivales (30%-40%), el resto por células mucosas e inmunológicas y/o microorganismos, o su origen es sérico.

Las proteínas unidas a carbohidratos, se encuentran en grandes proporciones en la saliva (300 a 400 µg/ml). Las mucinas, son proteínas de alto peso molecular, altamente glicosiladas (hasta un 80%), mientras que en las glicoproteínas, los glúcidos son menores (10% a 40%). Los carbohidratos en forma libre (glucosa, galactosa y manosa) se encuentran en muy pequeñas cantidades. La función de las proteínas unidas a carbohidratos es incrementar la viscoelasticidad de la saliva, prevención de la proteólisis y de la precipitación ácida⁽⁸⁾.

Entre los constituyentes orgánicos no proteicos, encontramos: bilirrubina, creatinina, putrescina, cadaverina, indol. El ácido úrico es el antioxidante por excelencia de la saliva. Los lípidos en su mayoría se originan en las glándulas, pero también difunden de la sangre. Se los vincula con la formación de la placa bacteriana y la caries⁽⁹⁾.

La saliva producida por las glándulas sublinguales, submandibulares y mucosas menores es muy rica en mucinas (MUC5B y MUC7). En contraste, la saliva de la glándula parótida es rica en amilasa (20%), proteínas ricas en prolina (60%), y fosfoproteínas - estaterina (7%)^(10,11).

La saliva tiene una amplia gama de funciones: participa en la ingestión y la digestión de alimentos; media las sensaciones gustativas, coopera en la reparación de tejidos blandos, mantiene el equilibrio de la microflora oral, asegura la estabilidad del medio ambiente de la cavidad oral, tiene propiedades remineralizantes del esmalte y posee toda una gama de procesos defensivos e inmunes⁽⁷⁾.

Las funciones se llevan a cabo a través de los diferentes constituyentes, aportando un equilibrio dinámico a los diferentes procesos fisiológicos de la cavidad bucal: procesamiento de los alimentos (formación del bolo alimenticio, funciones digestivas y gustativas), funciones protectoras (lubricación y protección de las mucosas, limpieza física-mecánica, control microbiano), funciones regulatorias (mantenimiento del pH, integridad dentaria y balance hídrico), cicatrización, (Tabla I)^(1,6).

La estabilización de la cavidad bucal y la integridad de la mucosa, se logra mediante la estructura-función de los siguientes constituyentes: mucina, calcio, fosfato, agua, electrolitos. La producción salival media, depende del contenido del agua del cuerpo, cuando este es bajo la falta de secreción salival provoca la sensación de sed lo que contribuye al mantenimiento del equilibrio hídrico.

La función principal de la mucina MUC5B es proteger tejidos duros y blandos mediante la creación de una capa de gel molecular contra bacterias y deterioros químicos y/o físicos. La MUC7, tiene una alta afinidad para los microorganismos, atrapando y aglutinando bacterias, hongos y virus⁽¹²⁾.

La amilasa es una proteína muy abundante en la saliva. La función más ampliamente conocida es su actividad endoglicosidasa.

Tabla I. Funciones de la Saliva en Relación a sus Constituyentes

Funciones	Constituyentes Salivales
Formación bolo alimenticio	Mucina, agua.
Digestión	Amilasas, proteasas, lipasa lingual, ADNasa, ARNasa, aldolasa, fosfatasa ácida, agua.
Percepción gustativa	Gustina, agua.
Lubricación para la masticación, deglución y habla	Mucinas, agua.
Revestimiento tisular	Amilasa, cistatina, PRPs aniónicas, estaterinas, mucinas.
Lavado/limpieza	Agua.
Control microbiano	Lisozima, lactoferrina, lactoperoxidas, mucinas, cistinas, histatinas, inmunoglobulinas, PRPs aniónicas, cromogranina A, estaterinas, complemento, defensinas, trombospondina, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa.
Mantenimiento pH	Bicarbonato, fosfato, proteínas, anhidrasa carbónica.
Remineralización	PRPs aniónicas, estaterinas, calcio, fosfato.
Balance hídrico	Agua.
Cicatrización	Factores de crecimiento (EGF, TGF-α, TGF-β, FGF, NGF, IGF-1, IGF-2), factores de la coagulación VIII, IX y XI.

PRPs: proteínas ricas en prolina.

EGF: factor de crecimiento epidérmico.

TGF-α: factor de crecimiento transformante alfa.

TGF-β: factor de crecimiento transformante beta.

FGF: factores de crecimiento de los fibroblastos.

NGF: factor de crecimiento nervioso.

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1.

IGF-2: factor de crecimiento insulínico tipo 2.

También, participa en la formación de la película adquirida en las superficies dentales y se une a bacterias; por consiguiente, al promover la adhesión bacteriana a las superficies de hidroxiapatita de los dientes, realiza una

exclusión inmune ventajosa por un lado, y por otra parte, la adhesión desventajosa de las bacterias cariogénicas o periodontopatogénicas sobre las superficies de los dientes⁽¹³⁾.

La saliva, también contiene muchas otras

proteínas. No obstante, algunas están presentes en concentraciones muy bajas, sus efectos son aditivos y/o sinérgicos, resultando en una red de defensa molecular eficiente de la cavidad bucal⁽⁹⁾.

Saliva como fluido diagnóstico

En la actualidad, la saliva representa un medio auxiliar de diagnóstico, creando una estrecha relación entre salud oral y sistémica, (Tabla II). Sus muchas ventajas como herramienta clínica, en comparación con la obtención de sangre periférica, son toma de muestra fácil y no invasiva, alícuotas de muestra más pequeñas, buena cooperación de los pacientes, eficacia de costes, fácil almacenamiento y transporte, mayor sensibilidad, y la correlación con los niveles en la sangre⁽¹⁴⁾.

Tiene como objetivos, la evaluación de condiciones fisiológicas, la detección precoz de enfermedades, monitorear su curso en relación con el tratamiento y la detección de drogas adictivas.

Ha demostrado utilidad para el diagnóstico de enfermedades autoinmunes, cáncer (cabeza y cuello, mama, ovario, hematológico), caries, enfermedad periodontal, enfermedades cardiovasculares, estrés, endocrinopatías, desordenes genéticos, infecciones bacterianas, virales y micóticas. También, se viene utilizando en el diagnóstico de estrés laboral y el envenenamiento por metales pesados, en los análisis forenses y en las investigaciones psicológicas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Están muy desarrolladas las pruebas de diagnóstico de fármacos de prescripción médica y sustancias psicoactivas, utilizando saliva total, sustituyendo prácticamente al análisis de orina. Se utilizan para detectar los niveles de Anfetamina, barbitúricos, benzodiazepinas, marihuana, cocaína, nicotina, heroína, morfina, codeína, litio, ciclosporina, alcohol, tabaco⁽¹⁸⁾.

El uso de la saliva como un método de diagnóstico, pronóstico y monitoreo para la enfermedad periodontal, ha sido ampliamente estudiado. Fueron usadas como marcadores bioquímicos, las enzimas salivales: aspartato y alanina aminotransferasas, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina y ácida, creatina quinasa, y γ -glutamyl transferasa. El aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, marcador de recambio óseo, se ha

correlacionado con la pérdida de hueso alveolar en la periodontitis, con un 77% de precisión de diagnóstico^(19,20).

También, se han desarrollado pruebas

salivales para evaluar el riesgo de caries. Pueden actuar como biomarcadores para la evaluación: proteínas, inmunoglobulina A, estaterina y cistatina^(21,22).

Tabla II. Diagnóstico mediante Biomarcadores Salivales.

Biomarcadores en Saliva Total	Diagnóstico
DNA	Carcinomas de cabeza y cuello. Infecciones bacterianas. Forense.
RNA	Carcinomas de cabeza y cuello. Infecciones bacterianas. Infecciones virales.
Proteínas	Caries. Enfermedad periodontal. Carcinomas de cabeza y cuello. Estrés. Enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren, sarcoidosis). Enfermedades cardiovasculares. Enfermedad renal. Infecciones micóticas. Displasia ectodérmica. Cáncer de mama.
Mucinas/ glicoproteínas	Caries. Infección con H. pylori. Carcinomas de cabeza y cuello. Cáncer de ovario.
Inmunoglobulinas	Caries, enfermedad periodontal, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, enfermedad celíaca, HIV, hepatitis B y C, dengue, infecciones micóticas.
Fármacos de prescripción médica, sustancias psicoactivas y sus metabolitos	Monitoreo de adicciones. Monitoreo de dosificación de medicamentos.
Electrolitos	Fibrosis quística, enfermedad periodontal, fibrosis quística, displasia ectodérmica.
Metabolitos	Síndrome de Sjögren, enfermedad periodontal.
Hormonas	Síndrome de Cushing, diabetes mellitus, ciclo fértil de la mujer, progresión del cáncer, enfermedad renal, actividades atléticas y comportamiento agresivo.
Bacterias, virus, hongos, parásitos	S. mutans, Lactobacillus spp, Borrelia burgdorferi, Shigella, Epstein-Barr virus, Candida spp, Taenia solium.
Células	Carcinomas de cabeza y cuello. Cáncer hematológico.

En los últimos tiempos, el uso de diagnóstico salivar en un entorno clínico se está convirtiendo en una realidad. Están emergiendo técnicas de una combinación de tecnologías de miniaturización y descubrimientos en diferentes campos de la biología, química, física y la ingeniería,

dando lugar a análisis bioquímicos de alto rendimiento, automatizados, portátiles, de bajo costo, eficientes y rápidos⁽¹⁵⁾.

La tecnología “omic”, con los enfoques genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos y microbiómicos están

demonstrando cada vez ser más útiles para el diagnóstico, proporcionando análisis sensibles y de alto rendimiento, que permitieron el descubrimiento y validación de biomarcadores salivales de cáncer de mama, oral, páncreas y pulmón, y la periodontitis⁽²³⁻²⁵⁾.

Conclusiones

Los diferentes constituyentes de la saliva se encuentran en interacción permanente, posibilitando que sus funciones converjan en un equilibrio dinámico del medio acuoso, necesario para la salud bucal.

Con el transcurso de los años, debido a la

combinación de las biotecnologías emergentes, un gran número de constituyentes salivales, se convirtieron en analitos médicamente valiosos.

En la actualidad, la saliva es una herramienta ideal de investigación traslacional para la salud y su promoción. En este sentido,

será necesario desarrollar tecnologías para la detección de biomarcadores con alta sensibilidad y especificidad, para una variedad de enfermedades orales y sistémicas.

Conflicto de intereses: los autores no tienen conflicto de interés que declarar.

Bibliografía

- Benn A, Thomson W. Saliva: An Overview. *New Zeal Dent J.* 2014;110(3):92-96.
- Oyetola E, Owotade F, Agbelusi G, Fatusi O, Sanusi A, Adesina O. Salivary Flow Rates of Nigerian Patients with Chronic Kidney Disease: A Case-control Study. *J Contemp Dent Pract.* 2015;16(4):264-269.
- Smith C, Boland B, Daureeawoo Y, Donaldson E, Small K, Tuomainen J. Effect of aging on stimulated salivary flow in adults. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:805-808.
- Aitken Saavedra J, Maturana Ramírez A, Morales Bozo I, Hernández Ríos M, Rojas-Alcayaga G. Estudio de confiabilidad de la prueba de sialometría para flujo no estimulado en sujetos adultos clínicamente sanos. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral.* 2013;6(1):25-28.
- Zheng L, Seon YJ, McHugh J, Papagerakis S, Papagerakis P. Clock genes show circadian rhythms in salivary glands. *J Dent Res.* 2012;91(8):783-788.
- Falcão DP, da Mota LM, Pires AL, Bezerra AC. Sialometry: aspects of clinical interest. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(6):525-31.
- Lima DP, Diniz DG, Moimaz SA, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: Reflection of the body. *Int J Infect Dis.* 2010;14(3):184-188.
- Mamta S, Udit S, Bhasin GK, Rajesh P, Aggarwal SK. Oral fluid: Biochemical composition and functions: A review. *J Pharm Biomed Sci.* 2013; 37(37):1932-1941.
- Fabián TK, Hermann P, Beck A, Fejérdy P, Fábán G. Salivary Defense Proteins: Their Network and Role in Innate and Acquired Oral Immunity. *Int J Mol Sci.* 2012;13(4):4295-4320.
- Lis M, Liu TT, Barker KS, Rogers PD, Bobek LA. Antimicrobial peptide MUC7 12-mer activates calcium/calciuretin pathway in *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 2010;10(5):579-586.
- Bosch JA, Veerman ECI, de Geus EJ, Proctor GB. α -Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: Don't start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36:449-453.
- Pramanik R, Osalian SM, Challacombe SJ, Urquhart D, Proctor GB. Protein and mucin retention on oral mucosal surfaces in dry mouth patients. *Eur J Oral Sci.* 2010;118:245-253.
- Okahashi N, Nakata M, Terao Y, Isoda R, Sakurai A, Sumitomo T, Yamaguchi M, Kimura RK, Oiki E, Kawabata S, Ooshima T. Pili of oral *Streptococcus sanguinis* bind to salivary amylase and promote the biofilm formation. *Microb Pathog.* 2011;50:148-154.
- Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem.* 2011; 57(5):675-687.
- Baum B, Yates J, Srivastava S, Wong D, Melvin J. Scientific Frontiers: Emerging Technologies for Salivary Diagnostics. *Adv Den Res.* 2011;23(4):360-368.
- Uppala D, Majumdar S. Recent advances in salivary diagnostics. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;3(2), 245-247.
- Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary Diagnostics - A Brief Review. *ISRN Dentistry* [revista on-line] 2014 [acceso 20 de diciembre de 2014]; Article ID 158786, 8 pages. doi:10.1155/2014/158786.
- Kaufman E, Lamster I. The diagnostic applications of saliva--A review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):197-212.
- AlMoharib H, AlMubarak A, AlRowis R, Geevarghese A, Preehanath R, Anil S. Oral Fluid Based Biomarkers in Periodontal Disease: Part 1. Saliva. *J Int Oral Health.* 2014;6(4):95-103.
- Ledesma F, Harvey A, Acuña MJ, Celia CA, Juárez RP. Fosfatasa Alcalina como Marcador Bioquímico de la Enfermedad Periodontal. *Rev Ateneo Argent de Odontol.* 2014;LII(1):51-54.
- Miller CS, Foley JD, Bailey AL, Campell CL, Humphries RL, Christodoulides N, Floriano PN, Simmons G, Bhagwandin B, Jacobson JW, Redding SW, Ebersole JL, McDevitt JT. Current developments in salivary diagnostics. *Biomark Med.* 2010;4:171-89.
- Martínez SE, Juárez RP, Vila VG, Hormaechea MI. Relación entre la salud bucal y la concentración de inmunoglobulina A salival en adolescentes. *Odontostomatología (Universidad de la República, Uruguay)* 2013;XV(21):38-44.
- Zhang A, Sun H, Wang P, Han Y, Wang X. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics. *J Proteomics.* 2012;75(4):1079-88.
- Bonne NJ, Wong DTW. Salivary biomarker development using genomic, proteomic and metabolomic approaches. *Genome Med* [revista on-line] 2012 [acceso 26 de diciembre de 2014];4(10):82. doi: 10.1186/gm383. eCollection 2012.
- Koneru S, Tanikonda R. Salivaomics - A promising future in early diagnosis of dental diseases. *Dent Res J (Isfahan)* 2014;11(1):11-15.

CORRESPONDENCIA AUTOR

Rolando Pablo Juárez.
Fisiología Humana.
Facultad de Odontología, Universidad Nacional del Nordeste.
Av. Libertad N° 5.450. (3400) Corrientes (Capital). República Argentina.
ropablojuarez@gmail.com