

LIBRO BLANCO SOBRE

SALIVA Y SALUD ORAL



Prológo

Tener el honor y el privilegio de prologar una obra científica conlleva siempre una enorme responsabilidad. Son muchos, y con mucho mayor mérito, los que hubieran podido realizar el prólogo de este Libro Blanco sobre “Saliva y Salud Oral”. Es el fruto de un intenso trabajo de actualización y de consenso de 5 profesionales con amplia experiencia en la materia, admirablemente coordinados por la Profa. Pilar Baca García de la Universidad de Granada.

Este Libro Blanco no pretende emular ni sustituir las magníficas obras académicas que se han escrito sobre saliva y salud oral. Tiene por misión actualizar y exponer de manera clara y atractiva, aquellos aspectos más relevantes para el clínico general.

Pía López Jornet nos introduce en el campo de la saliva tanto desde el punto de vista anatómico como funcional, actualizando los métodos de recogida de la saliva y la determinación del flujo salival. Eduardo Chimenos Küstner nos adentra en el importante mundo de la hiposalivación y xerostomía, tanto en sus aspectos etiológicos y clínicos como de diagnóstico y tratamiento. En el siguiente capítulo, José Manuel Almerich Silla nos expone la actualización sobre los beneficios del chicle sin azúcar en la salud oral. Finalmente, M^a Teresa Arias Moliz y José Liébana Ureña repasan magistralmente la importancia de la saliva en el diagnóstico de la caries, de las enfermedades periodontales, sistémicas, el potencial de la saliva en farmacovigilancia y la utilidad de los biomarcadores salivales en el diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello.

El formato del Libro Blanco es sumamente atractivo y es sin ningún género de duda una herramienta útil para todos. Han sido muchos meses de un intenso trabajo de actualización, de planificación, de trabajo coordinado y de reuniones para consensuar la obra final. En todas estas fases Pilar Baca García ha sido una actora clave.

Finalmente pero no por ello menos importante, el compromiso de Orbit es digno de elogios. Infinitos agradecimientos por su implicación constante en muchos proyectos, entre otros este, que permiten a la Fundación Dental Española cumplir con una de sus importantes misiones: ayudar a los dentistas en su formación continuada porque de esa manera colaboramos a una mejor y mayor salud oral de la población española.

En nombre de todo el patronato de la Fundación, nuestro agradecimiento más sincero a todas y todos los que habéis hecho posible la publicación de esta obra.

Oscar Castro Reino
Presidente FDE

Juan Carlos Llodra Calvo
Secretario de la FDE

Coordinación

- Prof.ª Pilar Baca García, Catedrática de Universidad.
Odontología Preventiva y Comunitaria, Universidad de Granada

Autores por capítulo

Saliva y salud oral

- Prof.ª. Mª Pía López Jornet, Profesora Titular de Universidad.
Medicina Bucal, Universidad de Murcia

Hiposalivación y xerostomía

- Prof. Eduardo Chimenos Küstner, Profesor Titular de Universidad.
Medicina bucal, Universidad de Barcelona

Beneficios del chicle sin azúcar en la salud oral

- Prof. José Manuel Almerich Silla, Profesor Titular de Universidad.
Odontología Preventiva y Comunitaria, Universidad de Valencia

La saliva en el diagnóstico de las enfermedades

- Prof.ª. Teresa Arias Moliz, Profesor Contratada Doctor.
Microbiología oral, Universidad de Granada
- Prof. José Liébana Ureña, Catedrático de Universidad.
Microbiología oral, Universidad de Granada

ÍNDICE

1. SALIVA Y SALUD ORAL 6

Mª Pía López Jornet

- 1.1. Introducción 6
- 1.2. Glándulas salivales 6
- 1.3. Mecanismo y regulación de la secreción salival 8
- 1.4. Composición de la saliva 9
- 1.5. Funciones de la saliva 12
- 1.6. Métodos de recogida de saliva y determinación del flujo salival 14

2. HIPOSALIVACIÓN Y XEROSTOMÍA 21

Eduardo Chimenos Küstner

- 2.1. Introducción 21
- 2.2. Aspectos etiológicos de la sequedad bucal 22
- 2.3. Manifestaciones clínicas 23
- 2.4. Diagnóstico de la boca seca 25
- 2.5. Métodos diagnósticos complementarios 28
- 2.6. Tratamiento de la boca seca 31

3. BENEFICIOS DEL CHICLE SIN AZÚCAR EN LA SALUD ORAL 34

José Manuel Almerich Silla

- 3.1. Introducción. Enfermedades orales 34
- 3.2. Biopelículas orales y dieta 35
- 3.3. Estimulación del flujo salival 37
- 3.4. Proceso de desmineralización-remineralización 39
- 3.5. Efecto del xilitol y otros alcoholes de azúcar en el chicle 42
- 3.6. Adición de agentes activos al chicle 44
- 3.7. Reconocimiento y avales del chicle sin azúcar 46

4. LA SALIVA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES 48

Mª Teresa Arias Moliz, José Liébana Ureña

- 4.1. Introducción 48
- 4.2. La saliva en el diagnóstico de riesgo de caries y enfermedades periodontales 49
- 4.3. La saliva en el diagnóstico de enfermedades sistémicas 52
- 4.4. Potencial de la saliva en la farmacovigilancia 56
- 4.5. Biomarcadores salivales en el diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello 56

1. SALIVA Y SALUD ORAL | M^a Pía López Jornet

1.1 Introducción

La saliva es un fluido biológico transparente, incoloro, inodoro y algo viscoso producido por las glándulas salivales. Tiene suma relevancia en el contexto local y general del organismo y es esencial para la salud oral. Las glándulas salivales pertenecen al complejo sistema digestivo. Actúan como órganos responsables del mantenimiento del medio bucal. Su función fundamental es la producción y secreción de la saliva. El uso de la saliva como herramienta de diagnóstico ha ganado una considerable atención y se ha convertido en un método bien aceptado. La capacidad para monitorizar, ver cómo y cuándo una enfermedad comienza, cómo progresa y observar el resultado del tratamiento a través de técnicas no invasivas es el fin más deseable en la promoción del estado de salud y bienestar.

1.2 Glándulas salivales

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas que drenan su contenido a la cavidad oral. Se dividen según su tamaño en mayores y menores, y según la naturaleza de secreción, en serosas, mucosas y mixtas.

Las **glándulas salivales** mayores son pares y son la parótida, la submandibular y la sublingual.¹⁻⁷

La **parótida**, es la glándula más voluminosa, es lobulada, y su peso aproximado es de 25 gramos. El conducto excretor llamado de Stenon (Fig. 1.1), nace en el espesor de la glándula, se dirige hacia la cavidad bucal atravesando las regiones maseterina y geniana, atraviesa el bucinador y se abre en la boca por medio de un orificio cortado oblicuamente frente al cuello del primer molar superior o segundo molar. Produce el 45% del total de saliva, la cual es principalmente serosa. La irrigación de la glándula está dada por ramas de la arteria carótida externa. El drenaje venoso se realiza a través de la vena yugular externa. Posee relaciones anatómicas importantes:

- **Nervio facial:** penetra el parénquima glandular, dividiendo la glándula en una porción superficial y una profunda.
- **Espacio parafaríngeo:** se relaciona con la porción profunda de la glándula.

- **Ramas de la arteria carótida externa:** se encuentran mediales al nervio facial.

La **glándula submandibular** está contenida en una excavación osteo-músculo-aponeurótica llamada celda submandibular. Su conducto de excreción es el conducto de Wharton. Este conducto tiene una longitud de 4 - 5 cm y un



Figura 1.1 Desembocadura del conducto de Stenon

diámetro de 2 - 4 milímetros y desemboca finalmente, al lado del frenillo de la lengua en el vértice de un pequeño tubérculo que se denomina ostium umbilical, separado del lado opuesto por el espesor del frenillo (Fig. 1.2).

La saliva que produce es mixta (serosa y mucosa) y corresponde al 45% del total. Sus relaciones importantes son:

- **Ramas del nervio facial:** las ramas mandibular y cervical corren sobre la glándula y pueden ser dañadas en los procedimientos quirúrgicos submandibulares.
- **Nervio lingual:** el conducto de Wharton pasa sobre este nervio.
- **Nervio hipogloso:** se relaciona con la cara profunda de la glándula. La glándula es irrigada por ramas de las arterias facial y submentoniana y el drenaje venoso es a través de la vena facial. Los ganglios submaxilares y la cadena yugular interna reciben el drenaje linfático.



Figura 1.2 Desembocadura de los conductos de Wharton en el suelo de la boca a ambos lados del frenillo lingual

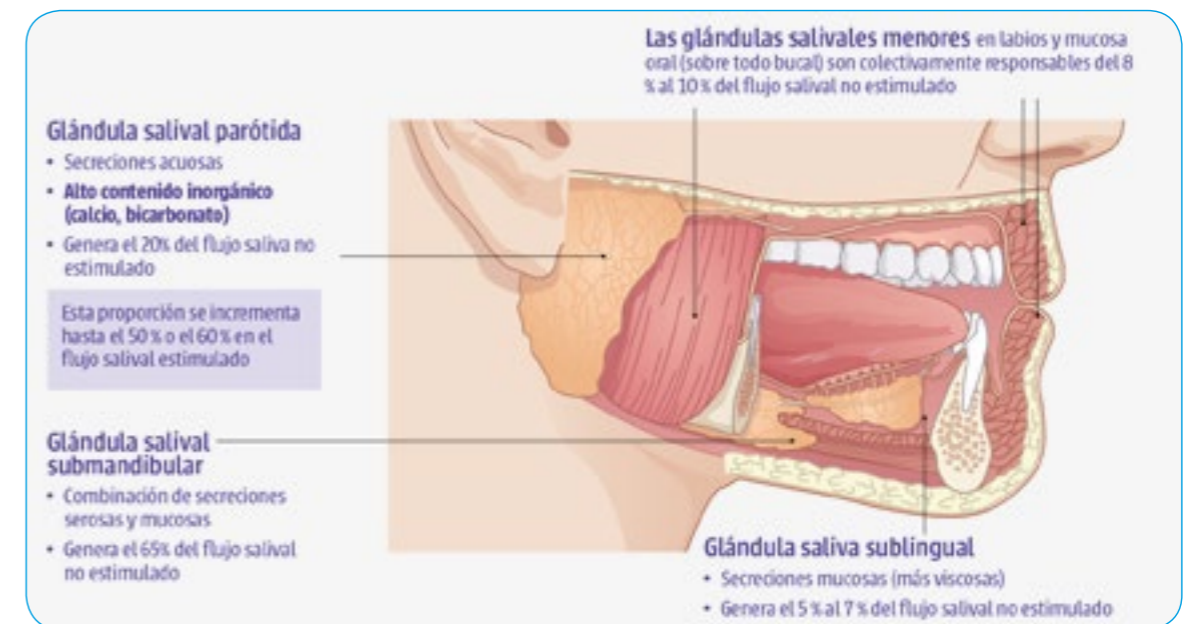


Figura 1.3 Glándulas Salivales y función de la saliva

La **glándula sublingual** está situada en el suelo de la boca y pesa aproximadamente 3 g. Formada por una aglomeración de glándulas posee tantos conductos excretores como pequeñas glándulas. Se encuentran de 15 a 30 conductos excretores. El más voluminoso es el de *Rivinus* o *Bartolini* y desemboca en la carúncula sublingual.

Las **glándulas salivales menores** están distribuidas por toda la boca excepto en la encía y parte anterior del paladar duro. Son aproximadamente unas 450-750, situadas en las zonas labial, bucal, lingual y palatina y producen del 3 a 5% de la saliva total.

ESTRUCTURA MICROSCÓPICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Las unidades secretoras terminales de las glándulas salivales consisten en células serosas, mucosas y mioepiteliales organizadas en acinos o túbulos secretores. La estructura de

las unidades secretoras es diferente según el tipo de glándula. En las serosas, las células se agrupan formando un acino esférico mientras que las mucosas tienden a estar dispuestas en configuración tubular.

El sistema de conductos está formado por la confluencia de diversos conductos en otros de mayor calibre. Los conductos intercalares salen de un fondo de saco ciego localizado en los acinis. Desembocan en los conductos estriados y estos a su vez en los conductos secretores mayores o principales.

La secreción salival puede ser serosa, mucosa o mixta en función del tipo celular que forme la glándula salival. Las glándulas serosas están compuestas sólo por células serosas que secretan un líquido claro, albuminoso, desprovisto de moco, es lo que se conoce como saliva de dilución, contiene mayor cantidad de amilasa o ptialina. Las glándulas mucosas están formadas por células mucosas y secretan lo que se conoce como saliva de deslizamiento que es viscosa, pegajosa y contiene mucina.

1.3 Mecanismo y regulación de la secreción salival

La regulación de la secreción salival se cree que es exclusivamente nerviosa. Otras sustancias, mediadores químicos o enzimas, intervienen también en la secreción salival. La producción salival está también estimulada por factores físicos, químicos y/o psíquicos. Las hormonas y secreciones paracrininas tienen efectos de menor importancia sobre la secreción.³⁻⁶

El flujo salival se encuentra bajo el control del sistema nervioso autónomo, principalmente por el parasimpático. La inervación parasimpática de la glándula parótida se produce por el nervio glosofaríngeo (par craneal IX), vía ganglio ótico. El nervio facial (par craneal VII) proporciona la inervación parasimpática a las glándulas submandibular y sublingual, vía ganglio submandibular. La inervación de las glándulas menores es principalmente parasimpática con transmisión colinérgica.

Estas glándulas producen secreción de forma espontánea en ausencia de estímulos nerviosos permitiendo la protección de la mucosa oral durante todo el día. La estimulación parasimpática produce secreción salival abundante, acuosa y rica en iones bicarbonato, que persiste mientras las glándulas continúan siendo estimuladas.

Respuesta	Parasimpático	Simpático
Secreción salival	Copiosa	Escasa
Respuesta temporal	Sostenida	Transitoria
Composición	Pobre en proteínas Alto iones potasio y bicarbonato	Rica en proteínas Bajo iones potasio y bicarbonato

Tabla 1.1 Estudio de la estimulación simpática y parasimpática sobre la glándula salival⁶

1.4 Composición de la saliva

La saliva humana es un fluido biológico claro, heterogéneo y ligeramente ácido (pH 6.0 a 7.0) compuesto por agua (99 %) y 1% aproximadamente de sustancias orgánicas e inorgánicas (Fig. 1.3). Contiene componentes derivados de las superficies mucosas, fluido gingival y superficies de los dientes. La saliva también contiene microorganismos que colonizan la boca y otras sustancias exógenas y así puede potencialmente proporcionar una visión de la relación del anfitrión con el medio ambiente. Estas características hacen de la saliva un fluido complejo. Es por lo tanto importante conocer su composición y cómo se forma para que se puedan identificar cambios asociados con la fisiología o la enfermedad.⁸⁻¹⁸

Secreción parótida
Secreción submandibular
Secreción sublingual
Secreción de las glándulas salivales menores
Secreción del fluido gingival
Microbiota (preferentemente bacteriana)
Células epiteliales de la boca
Secreción de glándulas sebáceas

Tabla 1.2 Contenido de la saliva completa o global

También se hallan gases disueltos en ella, como dióxido de carbono y oxígeno. Entre sus componentes orgánicos se encuentran: proteínas, vitaminas, creatinina, lípidos, ácido siálico, ácido úrico, glucosa, enzimas y lactato.

Se acepta que la cantidad de saliva que se segrega al día, es de 1 a 1,5 litros, pero esta cantidad está sujeta a muchas variaciones. La saliva en reposo se define como aquella que se produce espontáneamente, en ausencia de estímulos salivales exógenos o farmacológicos y en situación de relajación.

Uno de los principales componentes orgánicos de la saliva son las proteínas, estas tienen una concentración en el flujo salival de 200 mg/ml, lo cual representa cerca del 3%

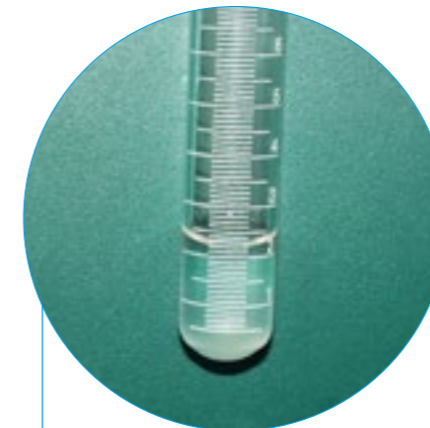


Figura 1.4 Características físicas de la saliva. Fluido transparente, acuoso, incoloro e inodoro

	Mixta	Parotídea	Submandibular	Sublingual
Densidad	1,004	1,007	1,00	
pH	6 – 7	5,8	6,6	
Viscosidad (centipoises)	2,9	7,8	3,4	13,4

Tabla 1.3 Principales características físicas de la saliva

de la concentración de proteínas del plasma; estas son principalmente albúmina, IgA, IgM, IgG, amilasa, fibronectina, lactoferrina, mucinas, IgA secretora, enterasas y lisozima.

En cuanto a los componentes inorgánicos están: amoníaco, bicarbonato, calcio, cloruro, fluoruro, yodo, magnesio, fosfatos, potasio, sodio, sulfatos, tiocianatos y amortiguadores no específicos, que contribuyen a la osmolaridad de la saliva, lo que hace que esta sea hipotónica con respecto al plasma. El bicarbonato aumenta su tasa linealmente con la del flujo. La capacidad buffer salival esta principalmente determinada por

el sistema ácido carbónico-bicarbonato. La concentración de bicarbonato presente en saliva mixta $5,47 \pm 2,46$ mm/L en reposo y en estimulada $16,03 \pm 5,06$ mm/L

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.

Función	Sujetos sanos	Hipofunción severa
Apariencia clínica	Saliva limpia, opalescente	Aumento de la viscosidad
Tasa de saliva reposo	0,4ml/min	Disminuida
Tasa de saliva estimulada	1-2ml/min	Disminuida

Tabla 1.4 Características de la saliva en salud y enfermedad

	En reposo	Estimulada
Agua	99.55%	99.53%
Sólidos	0.45%	0.47%
	Media ± S.D.	Media ± S.D.
Ratio de flujo	0.32 ± 0.23	2.08 ± 0.84
pH	7.04 ± 0.28	7.61 ± 0.17

Constituyentes inorgánicos

Sodio (μmol/L)	5.76 ± 3.43	20.67 ± 11.74
Potasio (μmol/L)	19.47 ± 2.18	13.62 ± 2.70
Calcio (μmol/L)	1.32 ± 0.24	1.47 ± 0.35
Magnesio (μmol/L)	0.20 ± 0.08	0.15 ± 0.05
Cloro (μmol/L)	16.40 ± 2.08	18.09 ± 7.38
Bicarbonato (μmol/L)	5.47 ± 2.46	16.03 ± 5.06
Fosfato (μmol/L)	5.69 ± 1.91	2.70 ± 0.55
Tiocianato (μmol/L)	0.70 ± 0.42	0.34 ± 0.20
Iodo (μmol/L)		13.8 ± 8.05
Flúor (μmol/L)	1.37 ± 0.76	1.16 ± 0.64

Constituyentes orgánicos

Total de proteína (mg/L)	1630 ± 720	1350 ± 290
Secretor IgA (mg/L)	76.01 ± 40.2	37.8 ± 22.5
MUC5B (mg/L)	830 ± 480	460 ± 200
MUC7 (mg/L)	440 ± 520	320 ± 330
Amilasa (U =mg maltosa/mL/min)	317 ± 290	453 ± 390
Lisozima (mg/L)	28.9 ± 12.6	23.2 ± 10.7
Lactoferrina (mg/L)	8.4 ± 10.3	5.5 ± 4.7
Esterina (μmol/L)	4.93 ± 0.61	
Albumina (mg/L)	51.02 ± 49.0	60.9 ± 53.0
Glucosa (μmol/L)	79.4 ± 33.3	32.4 ± 27.1
Lactato (μmol/L)	0.20 ± 0.24	0.22 ± 0.17
Total de Lípidos (μmol/L)	12.1 ± 6.3	13.6
Amino-ácidos (μmol/L)	780	567
Urea (μmol/L)	3.57 ± 1.26	2.65 ± 0.92
Amoníaco (μmol/L)	6.86	2.57 ± 1.64

Tabla 1.5 La composición de saliva en reposo y estimulada por masticación (Cortesía de C Dawes). Cuando la celda está en blanco no hay información disponible.

1.5 Funciones de la saliva

La saliva juega un papel importante en la defensa y mantenimiento de los tejidos orales. Contiene una variedad de electrolitos, péptidos, glicoproteínas, enzimas, e inmunoglobulina A que facilitan sus funciones. Entre sus funciones nos encontramos que facilita la formación del bolo alimenticio, la deglución y la fonación. Además, previene el daño de los tejidos blandos y duros en la cavidad oral por medios mecánicos, químicos o biológicos.^{4,8,10-14}

Funciones	Componentes
Lubricación	Mucina, glicoproteínas ricas en prolina, agua
Antimicrobiana	Lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasas, mucinas, cistinas, histatinas, inmunoglobulinas
Integridad mucosa	Mucinas, electrolitos, agua
Limpieza	Agua
Capacidad tampón/buffer y remineralización	Bicarbonato, fosfato, calcio, estaterina, proteínas aniónicas ricas en prolina, flúor
Deglución	Agua, mucinas
Digestión	Amilasa, lipasa, ribonucleasas, proteasas, agua, mucinas
Sabor	Agua, gustina
Fonación	Agua, mucina
Diagnóstica	

Tabla 1.6 Funciones y componentes de la saliva

Humidificación y lubricación de la mucosa bucal y los labios. La saliva es uno de los mejores lubricantes de origen natural. Proporciona una lubricación adecuada para la dicción, masticación y deglución. Las mucinas salivales con su baja solubilidad elevada viscosidad, elasticidad y adherencia actúan recubriendo a los tejidos orales y al bolo alimenticio contribuyendo a la función protectora de las mucosas de la cavidad oral y labial.

Control de la microbiota oral. La presencia en la saliva de componentes y mecanismos antimicrobianos mantiene el equilibrio ecológico de las distintas especies de

microorganismos que viven en la cavidad oral. La adherencia es crítica para la supervivencia de muchas bacterias y una de las funciones básicas de la saliva es la de interferir dicho proceso. La saliva actúa como barrera protectora contra agentes patógenos.

Limpieza. El flujo físico produce una acción mecánica de lavado y arrastre (acción hidrocínética) eliminando restos de alimento, elementos celulares descamados y numerosas bacterias, hongos y virus, manteniéndolos en suspensión. Este mecanismo se completa con los movimientos de la lengua y labios.

Conservación de los tejidos oral. Otra de las funciones de protección se encuentra en el mantenimiento y protección de la integridad dentaria. La saliva juega un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad físico-químico del esmalte de los dientes por la maduración y la remineralización. Cuando los dientes hacen erupción, la saliva proporciona los minerales necesarios para que el diente pueda completar su maduración, haciendo que la superficie dentaria sea más dura y menos permeable al medio bucal.

Digestiva. Una de las funciones más importantes es la digestiva. La saliva contiene una amilasa y es posible que la acción principal de ésta, sea la de degradar el almidón. La saliva es la primera secreción que va a entrar en contacto con el alimento. Se mezcla con el alimento para formar el bolo alimenticio e inicia su digestión.

Función neutralizadora. Representa la amortiguación de cualquier cambio significativo del pH. Los tampones salivales provienen principalmente de los sistemas bicarbonato y fosfato. El bicarbonato es capaz de difundir en las biopelículas orales y neutralizar el ácido formado por el metabolismo microbiano. La capacidad tampón depende de la tasa de secreción. La saliva estimulada contiene mayor concentración de bicarbonato aumentando su capacidad neutralizante.

Gusto. Es importante destacar que la saliva es esencial para la percepción normal del sabor. El agua diluye los componentes sólidos y excita a las células de las papilas gustativas. Lava las papilas y las deja en condiciones de ser estimuladas. De este modo los botones gustativos de las papilas son capaces de reconocer los distintos sabores.

Diluyente y atemperadora. La saliva aumenta de forma brusca y masiva tras la penetración de sustancias ácidas con el fin de diluirlas y mantener el pH, pero también logra por el mismo mecanismo, enfriar los alimentos calientes o calentar los fríos.

Excretora. La saliva es la ruta por la que se van a eliminar productos orgánicos y productos introducidos en el organismo. Elimina urea, ácido úrico y ciertas hormonas. También se eliminan los virus responsables de enfermedades como las paperas.

Función diagnóstica. El uso de la saliva como herramienta de diagnóstico ha ganado una considerable atención y se ha convertido en un método bien aceptado, la saliva ofrece superioridad sobre suero ya que es un procedimiento no invasivo y constituye un enfoque rentable para el estudio en grandes poblaciones. La adquisición de muestras es indolora, reduciendo la incomodidad de aquellos pacientes que deben someterse a extracciones de sangre repetidas.

Además resulta fácil la recolección de muestras de saliva en niños, pacientes con discapacidad o ansiosos. La saliva es un fluido complejo que contiene una variedad de metabolitos, proteínas, ARNm, ADN, enzimas, hormonas, anticuerpos, constituyentes antimicrobianos, factores de crecimiento y otras moléculas que pueden estar asociado con el fenotipo de la enfermedad. Los obstáculos a la aplicación generalizada de diagnóstico de la saliva se derivan de problemas tecnológicos, como la sensibilidad, la miniaturización, rendimiento, la automatización, la portabilidad, el coste, alta funcionalidad, y la velocidad para permitir detección y medición de marcadores de enfermedades múltiples en la saliva. Las técnicas están emergiendo de una combinación de tecnologías en diferentes campos de la biología, la química, la física y la ingeniería creando plataformas capaces de realizar múltiples operaciones y estrategias para satisfacer las necesidades, esto se va analizar con más profundidad en el próximo capítulo.

1.6 Métodos de recogida de saliva y determinación del flujo salival

Uno de los principales métodos de diagnóstico de la alteración de flujo de las glándulas salivales, se basa en la demostración objetiva de la medición del mismo. La sialometría es una herramienta útil para los profesionales con el objetivo de poder identificar a los pacientes con trastornos de las glándulas salivales y debe formar parte del estudio rutinario.^{2-5,19-21}

Se define como tasa de flujo salival, la cantidad de saliva obtenida, medida en ml por unidad de tiempo.

La saliva en reposo se define como aquella que se produce espontáneamente, en ausencia de estímulos exógenos o farmacológicos y en situación de relajación.

La saliva estimulada es la que se obtiene después de haber sometido al sujeto a estímulos. Difiere de la de reposo no solamente en la cantidad sino también por presentar cambios en la composición (Tabla 1.5), además nos da información sobre la capacidad de respuesta de la glándula.

Grado de hidratación
Posición corporal
Exposición a la luz
Estimulación previa
Ritmos circadianos
Drogas
Sexo
Edad
Peso corporal
Tamaño glandular
Factores psíquicos

Tabla 1.7 Factores que afectan a la tasa de secreción salival de reposo en sujetos sanos

El flujo salival está condicionado por varios factores como el grado de hidratación, la exposición a la luz, el ritmo circadiano y el consumo de determinados fármacos.

Para la realización de la sialometría los pacientes deben recibir instrucciones previas de no comer, beber, fumar y realizar la higiene bucal durante 90 minutos antes de la hora de recogida.

El profesional recoge la saliva en un entorno tranquilo, con el paciente sentado en una posición vertical, la cabeza inclinada y sin movimientos oro faciales. Es muy importante que la toma de muestra de saliva, esté perfectamente protocolizada y estandarizada, para asegurar que se mantengan siempre las mismas condiciones de recogida.

Saliva parcial	Saliva total en reposo	Saliva total estimulada
Cánulas	Técnica de drenaje	Mecánico: Parafina y Test de Saxon
Cápsula de Lashey (parótida)	Técnica de escupir	Químico: ácido cítrico
Segregador de Schneyer (submandibular y sublingual)	Pesada del algodón	Farmacológico: pilocarpina
Periotron (glándulas menores)	Succión	Eléctrico: (experimental)
	Terrón de azúcar	
	Test de Saliva Global (TSG)	
	Salivette	

Tabla 1.8 Pruebas de medición del flujo salival

MÉTODOS DE RECOGIDA DE SALIVA PARCIAL

A. Fístulas en los conductos glandulares

El estudio de la secreción salival, a través de fístulas en los conductos de las glándulas, han sido escasos y en la mayoría de los casos ha quedado relegado al campo experimental principalmente animal.

B. Inserción de cánulas en los conductos

Tiene la ventaja de obtener la saliva sin contaminar. Para ello se utiliza un tubo de polietileno, el cual se inserta en profundidad en el interior del conducto, aunque es difícil de posicionar, debido a la topografía del suelo de la boca. En ocasiones puede ser dolorosa por la dilatación producida en el conducto.

C. Técnicas específicas para la recolección de saliva procedente de la glándula parótida. Cápsula de Lashley y modificaciones

Consta de un disco con doble cámara, una concéntrica a la otra, las cuales están separadas completamente por un tabique. Cada compartimento es conectado a un pequeño tubo, el cual sale hacia fuera de la boca. Cuando este aparato es posicionado sobre el conducto de Stenon, una succión en la cavidad externa sirve para agarrarlo, mientras la secreción emerge de la cavidad central. Este método de recolección ha sido ampliamente aceptado debido a sus ventajas.

Nos permite poder obtener las muestras de saliva sin contaminar de restos alimenticios o bacterias, por lo que es muy útil, entre otros, para estudios cualitativos (Fig. 1.5). La secreción en reposo de la glándula parótida varía entre 0,3 y 2,5ml/15 minutos y para la estimulada 0,5-10ml/ 15 minutos.



Figura 1.5
Cápsula de Lashey

D. Técnicas específicas para la recolección de la saliva procedente de las glándulas submandibulares y sublinguales como el Segregador y modificaciones

Las glándulas submandibular/sublingual contribuyen entre el 30-60% al volumen total dependiendo del grado de estimulación. El dispositivo más utilizado para medir el volumen de secreción salival es el segregador de Schneyer que consiste en un aparato de acrílico con 3 separaciones: una central, para posicionarlo en el conducto de Wharton, y dos laterales para los conductos sublinguales. La secreción salival fluye a través de las cámaras por medio de unos tubos de polietileno y éstos a su vez van a unos vasos graduados que están en la salida de la boca, por lo que la secreción puede ser medida.

E. Técnicas de recolección de saliva procedente de las glándulas salivales menores

Se ha utilizado para medir la secreción de las glándulas salivales menores, en las distintas localizaciones de la mucosa oral. Son **tiras absorbentes de periotron**, (papel de cromatografía de 6 mm x 16 mm) que se aplican en las áreas de la mucosa bucal sujetas a estudio. Primero las áreas son aisladas con rollos de algodón y secadas; posteriormente se colocan durante 30 segundos. El contenido de saliva absorbida se mide con un calibrador periotron.



Figura 1.6
Medición de saliva global mediante drenaje

cerca de su boca.

C. Test de pesada del algodón

Consiste en aplicar material absorbente en la apertura de los conductos (Fig. 1.7). El material se adhiere bien a la mucosa oral, por lo que al colocarlo sobre la misma permanece en posición. La cantidad de colección es dada por diferencia de peso. Se requiere un tiempo de 1 a 5 minutos, dependiendo de la tasa de secreción. Conociendo el tiempo y el peso se calculan los gramos producidos por minuto.

D. Técnica de recogida por eyector de saliva

La saliva se recoge a medida que se va produciendo mediante un eyector de saliva (tubo de plástico o pipeta de cristal) conectado a una bomba de vacío y situado debajo de la lengua. Las secreciones salivales van a un tubo graduado.

E. Test del terrón de azúcar

Con este test se obtiene el grado de humidificación de la cavidad oral. Fue ideado, en parte, para controlar la evolución de la xerostomía de un grupo de pacientes que habían recibido, o recibían, radioterapia a consecuencia de un cáncer de cabeza o cuello. Se utiliza un terrón de azúcar que se

posiciona en el dorso lingual y seguidamente el enfermo cierra la boca, procurando no efectuar movimientos musculares que puedan disgregar el terrón. Se espera que la saliva empape y con un cronómetro se mide el tiempo transcurrido desde la colocación del terrón, hasta que adquiere en toda su superficie la característica coloración perlácea y lúcida que indica su completa disolución.

F. Test de saliva global (TSG)

Esta prueba está basada en el test de Schirmer ocular que permite medir secreción lacrimal. Para ello se realizó un diseño para poder adaptarse a las características de la cavidad oral. Este test consiste en una tira de papel whatman milimetrada de 1 cm de ancho por 17 cm de largo introducida en una bolsa de polietileno de 21 cm de longitud por 5 cm de ancho. Para la realización del test se extrae de la bolsa de plástico transparente que la contiene la porción de tira de papel blanco, no milimetrada. A continuación se dobla el extremo en un ángulo de 90 grados, y se inserta en la cavidad bucal, debajo de la lengua. Al cerrar los labios estos quedan ligeramente en contacto con la bolsa de polietileno que protege de la humedad. De este modo la mayor parte de la bolsa de plástico que contiene la tira, queda fuera de



Figura 1.7
Test de pesada del algodón. Obsérvese la colocación del algodón previamente pesado en el suelo de la boca

MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE SALIVA GLOBAL O PLURIGLANDULAR EN REPOSO

Desde mediados de la década de los 90, el uso de la saliva global como fluido de diagnóstico clínico ha ganado una creciente atención debido a su rico contenido en moléculas biológicamente activas y a la práctica sencilla, barata y no invasiva de recolección. La saliva global o completa tiene la ventaja de contener la secreción de todas las glándulas salivales, por lo que es un indicador excelente, entre otros, de la sequedad oral, pero también se encuentran microorganismos, células epiteliales descamadas, teniendo un valor limitado en determinaciones químicas. La tasa de flujo de saliva se ve influenciada por muchos factores como la edad, sexo, tipo de ingesta y momento del día y varía ampliamente no solo entre individuos sino también en un mismo individuo.

A. Técnica de drenaje

Para realizar esta técnica primero se dan una serie de instrucciones generales al paciente. En las dos horas previas a las pruebas, el sujeto no habrá ingerido comida, ni masticado chicle o cepillado sus dientes etc. Se deben tener en cuenta

los ritmos circadianos y se realiza en un ambiente tranquilo para evitar estímulos ajenos a las pruebas. Antes de comenzar el sujeto permanece unos minutos en posición de reposo. El paciente permitirá que la saliva que se vaya produciendo caiga, hacia un tubo graduado al cual va fijado un embudo (Fig. 1.6). Cuando acaba el tiempo de recolección, el sujeto expectora la saliva que le queda en la boca y posteriormente se procede a la lectura. Controlando el tiempo que se ha tardado en el proceso, se calcula la cantidad de saliva producida.

B. Técnica de escupir

Este procedimiento se puede considerar como una variante del anterior. Las instrucciones generales son similares, tanto en lo referente a las condiciones estándar de las pruebas como a la posición que debe adoptar. Pero el sujeto permanece con los labios cerrados, permitiendo cada cierto tiempo, vaciar la saliva producida a un vaso o contenedor graduado que está

la boca. Los dientes deben permanecer en contacto entre las dos arcadas (Fig. 1.8). La saliva producida que se va acumulando en la vallécua lingual durante los 5 minutos que dura la prueba, va empapando lentamente la tira. Transcurrido el tiempo, se retira de la boca con un pequeño movimiento de deslizamiento y se leen inmediatamente los milímetros humedecidos. Es un procedimiento de fácil realización y reproducción, barato y con material de un solo uso. La media de tasa de fluido de saliva es de $40,92 \pm 22,28$ mm/5 mn en el grupo control y de $27,25 \pm 24,11$ mm/5 mn en pacientes con síndrome de Sjögren. Variaciones a este procedimiento han sido realizadas por otros autores.

G. En la actualidad, disponemos de dispositivos comercializados por diversas compañías para la toma de muestras de saliva, <http://www.salimetrics.com>; <http://www.orasure.com>; <http://www.gbo.com>; <http://www.sarstedt.com>; entre otros

Método salivette para recogida de saliva

Este método consta de un doble tubo (exterior e interior) con tapadera y un algodón (Fig. 1.9). Para obtener la muestra de saliva, se retira el tubo interior del tubo exterior. Se extrae del tubo interior el algodón y se dan las instrucciones para colocarlo en la boca. Hay que dejarlo hasta que se sature con

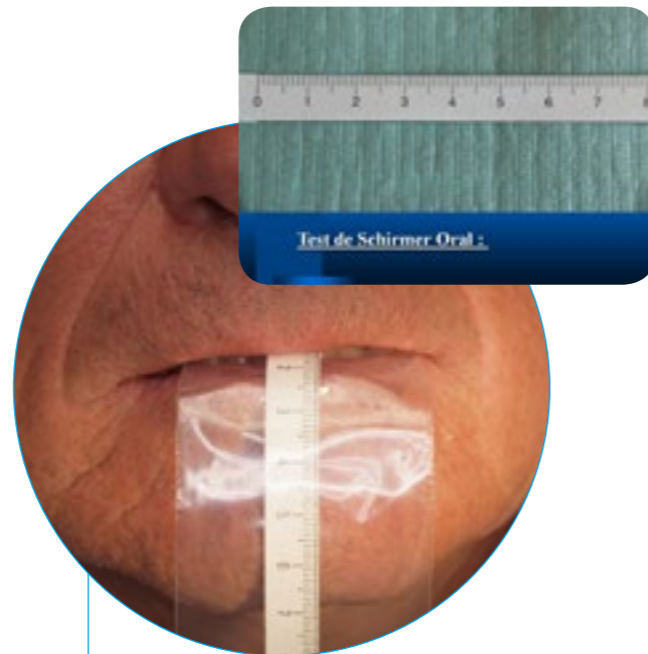


Figura 1.8
Test Schirmer oral

la saliva. Cuando el algodón absorbente está lo suficientemente mojado, se saca de la boca y se coloca de nuevo en el tubo interior. Se mide el tiempo. Posteriormente el tubo interior se introduce en el exterior y se procede a centrifugar. El tubo interior tiene un agujero en la parte inferior por lo que la saliva cae en el tubo exterior y está lista para su análisis.

Figura 1.9
Método Salivette



A. Partes del sistema: Tubos interior y exterior, algodón absorbente y tapa

B. Colocación del algodón en la cavidad oral

C. Una vez empapado se introduce en el tubo interior y este en el exterior

D. Después de centrifugar durante 2 mn a 1000 rpm la saliva queda almacenada para su análisis en el tubo exterior

MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE SALIVA GLOBAL O PLURIGLANDULAR ESTIMULADA

La estimulación de las glándulas salivales nos aporta una información sobre la capacidad de secreción de dichas glándulas ante un estímulo, es decir de la *reserva glandular*. Para realizar la estimulación hay que tener presente la naturaleza, intensidad y duración del estímulo, siendo imprescindible tratar de reproducir en lo posible las experiencias en las máximas condiciones de igualdad.

1. PROCEDIMIENTOS QUE UTILIZAN LA ESTIMULACIÓN MECÁNICA

A. Método de masticar parafina

El individuo en condiciones estándar y previamente instruido (masticar alternativamente por ambos lados), mastica un trozo de parafina de 0.5 - 5 gr. Le pedimos al paciente que mastique la parafina y trague la saliva producida durante los 2 primeros minutos. Después procedemos a recoger la saliva durante 5 minutos. En este procedimiento deben controlarse principalmente dos variables. Por un lado el tiempo utilizado y por otro, el número de masticaciones por minuto.

B. Test de Saxon

Consiste en medir la diferencia de peso de una esponja al ser masticada enérgicamente durante dos minutos. La esponja estéril tiene unas dimensiones de 10 x 10 cm, y se pliega dos veces en ángulos de 90° antes de meterse en la boca. La cantidad de saliva obtenida por este procedimiento fue de 2.65 gramos durante los 2 minutos.

2. PROCEDIMIENTOS QUE UTILIZAN SUSTANCIAS QUÍMICAS ESTIMULADORAS

Se basan en la utilización de estímulos químicos que se comportan como excitantes de los receptores gustativos. Generalmente estas técnicas se fundamentan en depositar unas gotas de ácido cítrico en el dorso de la lengua y recoger la saliva por medio de uno de los procedimientos elegidos.

3. ESTIMULACIÓN MEDIANTE AGENTES FARMACOLÓGICOS

El principal fármaco utilizado es la pilocarpina.

4. ESTÍMULOS MEDIANTE PROCEDIMIENTOS ELÉCTRICOS

El estimulador eléctrico ha sido utilizado para activar la secreción salival. Estimula eléctricamente los nervios orales.

Tipo de estímulo. Durante el procedimiento se ha de utilizar el mismo tipo de estímulo y duración del mismo.
Área de aplicación de estímulo / Frecuencia de aplicación del estímulo. Comúnmente se aplica el estímulo en la superficie latero-dorsal de la lengua o en la parte anterior y dorsal.
Masticatorio: número de masticaciones / tiempo.
El método de recolección debe ser el mismo.
El paciente ha de estar en condiciones estandarizadas: <ul style="list-style-type: none"> • Posición corporal. • No ingestión comidas 2 horas previas. • No fumar. • Ambiente relajado y tranquilo.
Hora del día: ritmos circadianos de la saliva.

Tabla 9.1 Protocolo y consideraciones de la recogida de saliva estimulada

Bibliografía (Saliva y salud oral)

1. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J.* 2000 ;50: 140-61.
2. Bagán JV, Jimenez Y. Fisiopatología de las glándulas salivales. *Medicina Oral S.L Valencia*, 2010:5-85
3. Seifert G, Mielke A, Haubrich J, Chilla R. Diseases of the salivary glands. Stuttgart; Georg Thieme Verlag. 1986;27-39:71-7.
4. Bermejo-Fenoll A. *Medicina bucal Vol.I. Síntesis* 1998; 22: 305-334.
5. López Jornet P. Alteraciones de las glándulas salivales. *Universidad de Murcia*, 2002:2-45.
6. Sánchez Martínez P. La saliva como fluido diagnóstico Ed. Cont. *Lab Clín* 2013; 16: 93 - 108 .
7. 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.* 2009; 2: 124–132.
8. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol* 2000. 2016;70:11-25.
9. Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P et al. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications *Clin Chem* 2011; 57 : 675-687.
10. Llana - Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E449 -55
11. Mandel ID . The diagnostic uses of saliva, *J Oral Pathol Med* 1990; 19 :119–125.
12. Bascones A, Bullón P,Castillo J, Machuca G,Manso J Serrano J Bases farmacológicas de la terapéutica odontológica. Madrid ; ed Avances Medico-dentales SL 2000;505-27.
13. Kaufman E, Lamster B, The Diagnostic Applications of Saliva A Review, *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 197 – 212.
14. Spielmann N, Wong DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. *Oral Dis.* 2011;17:345-54
15. Al Kawas S, Rahim ZH, Ferguson DB. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. *Arch Oral Biol* 2012; 57: 1–9.
16. Segal A, Wong DT. Salivary diagnostics: enhancing disease detection and making medicine better. *Eur J Dent Educ* 2008; 12 Suppl 1: 22-29.
17. Farnaud SJ, Kosti O, Getting SJ, Renshaw D. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. *Scientific World Journal.* 2010,10:434-56
18. Martín Carreras-Presas C; Somacarrera Pérez ML, Díaz Rodríguez M La saliva, fluido vital. *Gaceta Dental* 2013;5: 245-247
19. Navazesh M, Christensen C.A. Comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J Dent Res* 1982; 61:1158-62.
20. Navazesh M, Kumar SK; University of Southern California School of dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:35S-40S.
21. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35:244-8.

2. HIPOSALIVACIÓN Y XEROSTOMÍA

| Eduardo Chimenos Küstner

2.1 Introducción

La saliva es un fluido vital para el mantenimiento de la salud oral y faríngea. Sus cualidades contribuyen a facilitar el habla (función fonética), a mejorar la función gustativa y a lubricar la mucosa bucal (función protectora). Interviene en la digestión y ayuda a la deglución de los alimentos (funciones alimentarias), así como a mantener el equilibrio ecológico y la integridad de dientes y tejidos periodontales, entre otros aspectos. Además, es un indicador de anomalías y enfermedades orales y sistémicas. Cabe distinguir entre saliva total o global y saliva glandular. La saliva global incluye la secreción combinada de las glándulas salivales mayores y menores, así como el líquido crevicular gingival. Contiene células de descamación y bacterias, pudiendo encontrarse en ella también restos alimentarios, leucocitos, otras células hemáticas y virus. La saliva glandular es la que se obtiene directamente de la parótida, submaxilar o submandibular, sublingual o de las glándulas salivales menores. La saliva global es un índice de la humedad de la boca. La saliva que se obtiene de las glándulas de forma individualizada indica el estado metabólico de estos órganos.¹

La saliva global se puede cuantificar en reposo o tras estimulación. La saliva de reposo o flujo salival basal es la mezcla de secreciones que fluyen hacia la cavidad bucal, en ausencia de estímulos externos. La saliva estimulada es la que fluye hacia la boca en respuesta a estímulos masticatorios, gustatorios o de otros tipos. La masticación es el provocador biológico de la saliva estimulada, pero también pueden emplearse agentes como cera, chicles y ácido cítrico, para iniciar el flujo salival. Algo más del 65% de la saliva de reposo procede de las glándulas submandibulares, 7-8% de las glándulas sublinguales y alrededor del 5-8% de las glándulas salivales menores. Las parótidas, a pesar de su tamaño y en contra de lo que muchas personas piensan, sólo contribuyen con un 20% del volumen total, aproximadamente. Tras la estimulación, la secreción producida por las parótidas aumenta alrededor del 50%; el otro 50% procede de las demás glándulas salivales y del fluido crevicular. La secreción de saliva es muy variable entre individuos, tanto si se recoge de glándulas aisladas como del flujo total (véase Tabla 1.5 del capítulo 1).^{1,2}

La secreción salival responde a estímulos nerviosos vegetativos. La cantidad real de saliva en la boca resulta del

equilibrio entre la producción y el consumo. Su valor normal depende de factores como el ritmo circadiano, el ciclo menstrual, la dieta, el tiempo postprandial y otros estímulos. La alteración más frecuente en el flujo salival es el descenso en su secreción (**hiposalivación**). Este hecho puede derivarse de una causa sistémica, de un factor local o del efecto no deseado de ciertos fármacos. El término **xerostomía** se refiere a la sensación subjetiva de sequedad bucal que experimenta el paciente y es un síntoma a tener presente en la anamnesis o interrogatorio. Suele presentarse cuando desciende el flujo salival al 50% del normal en cada individuo. Reconocer la causa es importante, para valorar las alternativas de tratamiento. Existe la creencia general de que la xerostomía se incrementa con la edad, aunque esto es contradictorio. La producción reducida de saliva, más frecuente en el anciano, origina dificultades al hablar y al tragar e incrementa la frecuencia y agresividad de las caries dentales; también predispone a alteraciones mucosas y problemas relacionados con la retención de las prótesis, alterando la vida diaria, con menoscabo de la salud y calidad de vida del paciente. Si bien el potencial fisiológico de las glándulas no se deteriora con la edad *per se*, en el anciano pueden coincidir varios factores etiológicos concomitantes, capaces de producir xerostomía.¹⁻³

2.2 Aspectos etiológicos de la sequedad bucal

El principal factor causal subyacente ante la sensación subjetiva y los hallazgos clínicos que se asocian con la sequedad bucal es la hiposialia o hiposalivación. La reducción del flujo salival, así como los cambios cualitativos que en él se producen, predisponen al paciente, de forma directa o indirecta, a diversos problemas, que se detallan más adelante. En términos generales, la etiología de la boca seca se halla en la combinación de algunas de las siguientes causas: deshidratación (insuficiente aporte de líquidos); alteraciones en la función de las glándulas salivales (debido a estimulación insuficiente o a situaciones de estrés, entre otras); tratamientos farmacológicos diversos o hábitos tóxicos (tabaco, alcohol); trastornos glandulares intrínsecos (patología autoinmune, como el síndrome de Sjögren [SS], sialoadenosis, radioterapia); procesos obstructivos glandulares (como en litiasis o tumores); patología infecciosa recidivante o crónica, en afectación de glándulas salivales mayores (Tabla 2.1).^{1,4}

La hiposalivación altera los hábitos alimentarios de los pacientes. Tienen dificultad para masticar, por lo que escogen dietas blandas, pegajosas y habitualmente cargadas de carbohidratos. A veces la dieta puede ser líquida. En tanto que la masticación es el estímulo natural de la saliva, la disminución o carencia de saliva favorece una gran variedad y profusión de problemas, que se exponen a continuación.^{1,4}

Deshidratación
Ingesta insuficiente de líquidos (aporte hídrico insuficiente)
Disfunción glandular
Disminución de estímulos periféricos (falta de masticación, alimentos insípidos)
Alteraciones del SNC (estrés, ansiedad, depresión)
Alteración de las vías eferentes vegetativas
Fármacos anticolinérgicos, drogas, tabaco, alcohol, inducción enzimática
Alteraciones glandulares intrínsecas (destrucción del parénquima: Síndrome de Sjögren [SS], sialoadenosis, radioterapia)
Obstrucción glandular (litiasis, procesos compresivos inflamatorios o tumorales)
Enfermedades infecciosas recidivantes o crónicas de las glándulas mayores (bacterias, virus)

Tabla 2.1 Causas de hiposalivación



2.3 Manifestaciones clínicas

La realidad clínica puede presentarse de diversas formas, de manera independiente o simultánea. El concepto de boca seca implica sensaciones desagradables para el paciente (boca pastosa y áspera, lengua y labios que se adhieren a las estructuras próximas, blandas o duras, fricción, rozaduras, entre otras). La xerostomía suele aparecer en conjunción con la hiposalivación. Al cabo del tiempo, esto produce una alteración funcional de la cavidad oral, que el paciente manifiesta como trastornos del habla (disfunción fonética), del gusto (disgeusia) y de la masticación y deglución. Los pacientes pueden tener dificultades para masticar y tragar alimentos secos, al estar disminuida su capacidad de humedecerlos. Algunos presentan durante el día poliuria y polidipsia y se ven obligados a beber con frecuencia durante el día e incluso durante la noche, lo que les dificulta conciliar el sueño. Es frecuente que los pacientes se despierten por la noche por la intensa sequedad de boca. A menudo tienen sed, beben agua para facilitar la deglución y dejan agua en su mesita de noche. Las prótesis se les ajustan mal. Al haber perdido o tener una capa de mucina muy fina, les pueden molestar los alimentos salados o picantes. También pueden manifestar sensaciones de hormigueo o quemazón en la mucosa oral, sobre todo en la lengua. La garganta y el esófago pueden estar secos y puede existir tumefacción de las glándulas salivales, mayores y menores.^{3,5-7}

La boca seca rara vez es un signo o síntoma aislado. Con frecuencia se asocia a otros síntomas y condiciones sistémicas. Así, por ejemplo, la presencia de sed creciente, poliuria y niveles altos de glucemia, sugieren diabetes. La sequedad de la boca puede aparecer en un amplio abanico de enfermedades sistémicas y asociarse a la sequedad de otros órganos. Destacan la nariz, los ojos, la piel y la vagina, por ejemplo en el SS. La boca, los ojos y la región vaginal pueden picar o escober y pueden presentar infecciones. La calidad de vida del paciente

se ve comprometida, ya que muchos de los síntomas asociados a la sequedad afectan a los sentidos del gusto, del olfato y de la visión.^{3,8,9}

Patología dental. La evidencia científica de que xerostomía e hiposalivación causan un incremento acusado en la incidencia de caries dental es abundante. Las caries son en muchos casos rampantes y agresivas. No es tanta la evidencia que apoya su efecto sobre la enfermedad periodontal. Sin embargo, está claro que la reducción del volumen salival se asocia a alteraciones en la composición de la microflora oral. El cambio consiste en primer lugar en el paso de una flora más alcalinizante hacia una flora más acidogénica y cariogénica. Ello se manifiesta por un incremento del número de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* spp., *Actinomyces viscosus* y *Streptococcus mitis* y, en menor grado, un aumento del número de anaerobios. El cambio de la microflora oral hacia bacterias cariogénicas y la reducción del flujo salival se acompaña también de cambios en la composición salival. Ello implica la reducción de la capacidad amortiguadora y del pH salival, disminuyendo la presencia de inmunoproteínas preventivas de caries. Estos cambios favorecen un rápido incremento en la prevalencia de lesiones dentarias relacionadas con la hiposalivación. Si no se tiene un cuidado especial, la caries dental progresa con extrema rapidez. Sorprende que, tal vez debido al rápido progreso de la enfermedad, se asocia poco o nada de dolor a esas caries. Las características histológicas de las lesiones cariosas precoces en relación con la hiposalivación son similares a las que se observan en caries normales incipientes. Cabe distinguir tres tipos de caries.^{3,10}

El **primer tipo** de lesión usualmente comienza en el área vestibular cervical de incisivos y caninos. Inicialmente esta lesión se extiende superficialmente por toda la región cervical

del diente y luego progresa en profundidad, pudiendo llegar a producir una amputación coronaria. La amputación es menos frecuente en los molares, en los que este tipo de caries tiende a extenderse por todas las superficies, cambiando su translucidez y color y aumentando su friabilidad. En ocasiones, la destrucción se produce como resultado del rápido desgaste de las superficies incisal y oclusal del diente, con o sin lesiones cervicales.

El **segundo tipo** de lesión es un defecto superficial generalizado, que afecta primero la superficie vestibular y más tarde la lingual o palatina de la corona dentaria. Las superficies proximales se afectan menos. Cuando se producen, estas lesiones se inician a menudo como defectos difusos puntiformes y luego progresan hacia erosiones irregulares y generalizadas de las superficies dentarias. La caries suele localizarse con mayor frecuencia en los bordes incisal u oclusal. El resultado es la destrucción del esmalte y de la dentina coronarios, en particular en las superficies vestibular y palatina.

El **tercer tipo** es menos frecuente. Consiste en una decoloración de un marrón-negruzco intenso de toda la corona dentaria, acompañada de un desgaste de las superficies incisal y oclusal. Lo más destacable respecto a estas lesiones es que se producen en áreas de la boca que normalmente son bastante inmunes a las caries. Los dientes anteroinferiores, que normalmente son los más resistentes a las caries, se afectan gravemente en las lesiones dentales asociadas a la hiposalivación. La lesión más difícil de tratar es la caries de tipo I, que rodea toda la base de la corona, conduciendo a menudo a su amputación.

Las lesiones cariosas asociadas a la radioterapia son especialmente graves (Fig. 2.1). En pacientes irradiados es un tema de debate si las caries inducidas se deben a un efecto directo de la radiación dentaria o bien un efecto indirecto sobre las glándulas salivales. La opinión prevalente apoya la primera opción.³



Figura 2.1
Paciente laringectomizado, que ha recibido radioterapia. Obsérvense los labios secos, queilitis angular, la saliva viscosa, una úlcera en el borde lateral derecho-ventre de la lengua, así como múltiples caries rampantes, muy destructivas

Algunos autores han referido un incremento de periodontitis en pacientes con xerostomía e hipofunción salival. Es un hallazgo anormal, dado que la ecología de la boca es tan distinta en la patología periodontal respecto a la caries dental. La caries se produce en un ambiente acidógeno, mientras que las periodontopatías tienen lugar en un ambiente más alcalino. Podría ser que el aumento de esta patología se debiera más a la destrucción de los tejidos blandos que a veces acompaña a la rápida destrucción y fractura de los dientes.³

2.4 Diagnóstico de la boca seca

Las enfermedades se diagnostican partiendo de sus manifestaciones clínicas, síntomas y signos, y la interpretación de los resultados de las cada vez más numerosas pruebas objetivas complementarias. El motivo de consulta del paciente y la expresión de sus molestias contribuyen en buena medida a establecer el diagnóstico. La boca seca es un motivo frecuente de consulta, bien sea como apreciación subjetiva del paciente (xerostomía), o bien como signo objetivable y medible (hiposalivación). La gravedad de la hiposalivación no se puede deducir con certeza solo partiendo de la semiología que presenta el paciente. Sin embargo, en general, cuanto más reducido sea el volumen salival, mayor será la gravedad de los síntomas.

Para alcanzar un correcto diagnóstico ante una boca seca, deben conjuntarse todos los datos de la historia clínica, recogidos en la anamnesis o interrogatorio y en la exploración adecuada del paciente. Esta exploración debe incluir el examen extraoral, el examen intraoral y técnicas complementarias de diversa índole, como estudios sialométricos, sialoquímicos o histopatológicos, así como técnicas de imagen. El objetivo es actuar en consecuencia, en función de la patología concomitante.^{2,11}

En la **exploración extraoral**, deben examinarse la cara y el cuello, buscando signos de tumefacción o inflamación. Deben palparse la cara, las glándulas salivales, los ganglios linfáticos y las glándulas tiroideas, para descartar o confirmar anomalías y dolor, si los hubiere. El aumento de tamaño de una o más glándulas salivales mayores es un signo muy informativo. A continuación se exponen algunos ejemplos a tener en cuenta en esta exploración:

1. La pérdida general de la función salival no estimulada, que sí responde a los estímulos masticatorio o gustatorio, es típica de la hiposalivación inducida por fármacos.
2. El aumento de volumen de las glándulas submandibular (submaxilar) o parótida, en relación con las comidas, sugiere una obstrucción del conducto excretor principal, bien sea por un sialolito o por un tapón de proteínas salivales. Esta tumefacción suele ser blanda y poco duradera. Un sialolito a menudo puede detectarse por palpación bimanual a lo largo del conducto excretor.
3. La tumefacción blanda y de corta duración de las glándulas salivales sugiere sialadenitis. Puede estar producida por una infección vírica o bacteriana, o bien ser la exacerbación de una



sialadenitis crónica. La secreción purulenta por la carúncula sugeriría infección bacteriana, mientras que en la infección vírica apenas habría secreción salival y de haberla sería clara (Fig. 2.2).

4. Los aumentos crónicos de tamaño glandular se asocian a enfermedades metabólicas, como la sialoadenosis, a enfermedades autoinmunes (como el SS) y las neoplasias de las glándulas salivales. La sialoadenosis se asocia a alcoholismo, trastornos tiroideos, diabetes descompensada y alteraciones nutricionales (como bulimia y anorexia nerviosa). La combinación de ojos secos, boca seca y fatiga crónica es muy sugestiva de SS.

Otras complicaciones asociadas al estado de deshidratación que a menudo acompaña la boca seca son ronquera nocturna y trastornos del sueño, como apneas e insomnio.^{2,3}

La **exploración intraoral** puede poner de manifiesto signos clínicos asociados a la sequedad, en relación tanto con tejidos duros como blandos. En la inspección, la mucosa oral puede mostrar un aspecto más o menos seco, atrófico y eritematoso. Los labios y comisuras suelen estar involucrados, presentando sequedad, descamación y fisuras (Fig. 2.2). El espejo dental puede adherirse a los tejidos blandos (vertiente interna labial, mucosa yugal y lengua), y observarse también fisuración y lobulación del dorso lingual, donde puede aparecer candidiasis. Si ésta es persistente, puede extenderse hacia la orofaringe y región esofágica. La desembocadura de los conductos glandulares de las glándulas salivales mayores puede mostrarse eritematosa e inflamada. Todos estos cambios son típicos de sequedad bucal de cualquier origen.¹²



Figura 2.2
Completando la exploración extraoral con la intraoral, se puede observar, en una submaxilitis crónica bacteriana, el carácter purulento de la saliva. Cabe resaltar también el aspecto apergaminado, fisurado y reseco del labio inferior, características de la sequedad bucal, que propicia tal patología (cortesía de la Dra. M^a Pía López Jornet)

Sin embargo, a veces dicha sequedad no es tan evidente. Puede observarse una saliva viscosa, en grumos, que se acumula en zonas declives de la cavidad bucal (fondos vestibulares, suelo de boca).⁶ Además, la propia exploración suele estimular la secreción salival, pudiendo enmascarar la hiposalivación. Navazesh et al.¹⁰ propusieron algunos predictores clínicos de presencia o ausencia de hipofunción salival:

- a) sequedad de los labios
- b) sequedad de la mucosa oral
- c) imposibilidad de extraer saliva de los conductos salivales
- d) dientes cariados, ausentes y obturados (índice CAO)

Además de caries, la sequedad bucal favorece también patología periodontal, problemas asociados al ajuste y tolerancia de las prótesis, lesiones en la mucosa oral, predisposición a infecciones y halitosis¹³, entre otros (Fig. 2.1 y 2.2; Tabla 2.2).

Subjetivas
Xerostomía
Dificultad masticatoria
Dificultad deglutoria
Dificultad fonatoria
Trastornos del gusto
Síndrome de ardor bucal
Inadaptación a prótesis
Objetivas
Alteración de la flora bucal
Caries agresivas
Patología periodontal
Infecciones bacterianas, fúngicas y víricas
Quistes de glándulas salivales (mucocelos)
Úlceras
Fisuración lingual
Queilitis angular
Halitosis

Tabla 2.2 Manifestaciones clínicas subjetivas y objetivas de la sequedad bucal

2.5 Métodos diagnósticos complementarios

Si bien la clínica constituye una primera aproximación al diagnóstico de la boca seca, éste se puede complementar con métodos objetivos. Entre ellos se encuentran la determinación de la tasa de flujo salival (sialometría), el análisis químico de la saliva (sialoquímica), la biopsia de glándulas salivales mayores o menores y técnicas de diagnóstico por imagen, como la radiografía simple, la sialografía, la gammagrafía salival secuencial, la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Aunque los métodos utilizados para ello pueden ser objetivos, no son específicos y pueden dar resultados variables, puesto que son muchas las causas que pueden hacer disminuir el flujo salival. Según se ha comentado con anterioridad, factores como edad, sexo, tamaño de las glándulas o peso corporal, otros de tipo ambiental, en relación a la dieta y los ritmos circadianos, las condiciones de luz, así como alteraciones patológicas, pueden modificar los resultados y plantear problemas de diagnóstico diferencial.^{1,2,14}

Analítica general. El hemograma y la fórmula leucocitaria pueden aportar datos de patología sistémica relacionada con repercusiones en las glándulas salivales. Asimismo pueden contribuir al diagnóstico parámetros como la glucemia, pruebas de funcionalismo hepático y renal, ionograma, pruebas de funcionalismo tiroideo y un estudio inmunológico en busca de factores que apunten hacia patología reumática (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti SS (ro/la), velocidad de sedimentación globular (VSG), entre otros. También puede ser útil conocer el perfil general de orina y el sedimento.⁹

Sialometría. Para cuantificar el grado de sequedad bucal, se han desarrollado una gran diversidad de métodos, de diferente sensibilidad y especificidad, que ofrecen

mayor precisión que la observación clínica. Se trata de procedimientos objetivos de medición del flujo salival, tanto en condiciones de reposo como de estimulación. Una forma objetiva e incruenta para comprobar la pérdida de flujo salival es la recolección de saliva, que se ha de llevar a cabo en condiciones estandarizadas. Hay que actuar con cautela al comparar distintos resultados obtenidos con las diferentes técnicas, ya que el tipo de registro del fluido salival tiene considerables efectos sobre el índice de flujo y los resultados se expresan de distinta manera. El más recomendable es el test de saliva global o TSG (test de Schirmer oral). Esta prueba ha sido desarrollada en la Unidad de Medicina Bucal de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Murcia y se explica en detalle en el primer capítulo de esta monografía. Se consideran anormales tasas inferiores a 0,1-0,2ml/min para la saliva en reposo y menores de 0,5-0,7ml/min para la estimulada.²

Un signo indirecto no patognomónico de la asialia es el descenso por debajo de 6 del **pH del medio bucal**, medido sobre el dorso de la lengua. Esta medición se realiza muy sencillamente con una tira de papel de tornasol. La capacidad amortiguadora o tampón de la saliva y el riesgo microbiológico oral (lactobacilos, estreptococos, *Candida* spp.) puede evaluarse mediante diferentes pruebas salivales. La saliva posee un pH neutro. Cuando la secreción salival disminuye, el medio bucal se acidifica. Globalmente, bajo el efecto del estrés, la saliva se hace menos abundante, más opaca y espesa. El pH disminuye, así como su efecto tampón.²

La **sialoquímica** puede aportar datos complementarios valiosos. Consiste en estudiar componentes salivales como electrolitos, proteínas e inmunoglobulinas, cuyas proporciones varían en función de su concentración en sangre. Así, por ejemplo, en el SS hay un incremento de la concentración

salival de sodio, potasio, IgA y beta-2-microglobulina salival, que ayudan a diferenciar el cuadro clínico de otras causas de xerostomía. Desde la emergente incorporación de la nanotecnología en el diagnóstico, se están introduciendo nuevas técnicas, como la proteómica y la genómica, que están ampliando el potencial diagnóstico de la saliva.^{2,3}

La xerostomía es la secuela de una menor secreción salival por parte de las glándulas salivales mayores y menores. La atrofia del parénquima de estas glándulas puede demostrarse mediante la **biopsia de glándulas salivales menores** (en particular, en la cara interna del labio inferior). La patología parenquimatosas de estas glándulas, por ejemplo en el SS, se manifestará con cambios característicos y evidentes de la estructura histopatológica normal de las mismas.^{2,9,11}

Para discriminar entre patología glandular inflamatoria o tumoral de glándulas salivales mayores (sobre todo parótida) y adenopatías de etiología diversa, se puede recurrir a otro tipo de biopsia, menos agresiva, que es la **punción-aspiración con aguja fina (PAAF)**. El rendimiento de esta técnica dependerá de la representatividad de la muestra, la calidad del frotis y de la experiencia de quienes practican la exploración y su valoración.^{2,11}

Sin embargo, para estudiar la patología de las glándulas salivales mayores, cada vez se recurre más a técnicas diagnósticas incruentas, cuales son las de diagnóstico por la imagen. La más sencilla, por estar al alcance de cualquier profesional, por su sencillez e inmediatez, es la **radiografía simple**. En ella pueden ponerse de manifiesto alteraciones del parénquima, así como la existencia de cálculos, detectable con mayor frecuencia en las glándulas sublinguales. Esta técnica radiográfica puede valerse de diferentes tipos de proyecciones y de películas radiográficas (intraorales y extraorales), según el objetivo perseguido.^{2,14}

La inyección retrógrada de un medio de contraste por los conductos de drenaje de Stensen o Stenon (parótida) o

Wharton (submandibular o submaxilar), en combinación con la práctica radiográfica, permite la realización de **sialografías**. En ellas se visualiza la distribución de los adenómeros y de los conductos de diferentes calibres, poniéndose de manifiesto cualquier alteración del parénquima de carácter local, litiasis, infecciones (en fase no aguda), tumores, así como patología sistémica con repercusión glandular. Están contraindicadas en pacientes alérgicos a los medios de contraste (sobre todo iodados) y en sialoadenitis infecciosas en fase aguda. Se pueden observar patrones patológicos característicos de diferentes entidades nosológicas, que ayudan a su diagnóstico diferencial.^{2,14}

La **gammagrafía** o **escintigrafía** es una exploración con radioisótopos, que permite el estudio morfológico y funcional simultáneo de las glándulas parótidas y submandibulares, en relación a su capacidad de concentrar el radionúclido trazador (^{99m}Tc). Este isótopo debe inyectarse vía endovenosa y mantener al paciente ante una gamma cámara que detectará la captación y posterior eliminación del elemento en cuestión (fase vascular y fase glandular), indicando la capacidad funcional de las glándulas estudiadas. Patología inflamatoria, obstructiva o tumoral modificarán el normal funcionamiento, pudiéndose asimismo comparar la simetría o asimetría de los procesos patológicos.^{2,14}

La **ecografía** se basa en la emisión y recepción de ondas ultrasónicas, captadas por un transductor que las transforma en imágenes. Permite evidenciar estructuras con poca diferencia de impedancia acústica. Indica si las lesiones son únicas o múltiples, líquidas o sólidas, homogéneas o no, limitadas o difusas y sugiere datos acerca de la benignidad o malignidad del proceso. Por tratarse de una prueba incruenta y sencilla, además de no comportar radiación alguna, constituye un método muy recomendable, si bien adolece de escasa especificidad. Está indicada en sialoadenitis y sialolitiasis, así como para lesiones intraglandulares de más de 5mm de diámetro y extraglandulares de más de 1cm.^{2,14}

La **tomografía axial computarizada** (TC o TAC) recurre al estudio de varios planos axiales, cuyos resultados se integran mediante un programa informático en un ordenador. Se pueden emplear contrastes yodados, para visualizar estructuras vasculares y diferenciar tejidos blandos normales y patológicos. Está indicada para explorar masas glandulares, tanto de glándulas salivales menores como mayores, así como sus relaciones anatómicas.^{2,14}

La **resonancia magnética nuclear** (RM o RMN) se caracteriza por no irradiar al paciente (no produce ionización), por lo que se puede emplear en embarazadas. Presenta una gran capacidad para discriminar los cambios producidos en los tejidos blandos. También se puede asociar

a la sialografía con contraste de gadolinio endovenoso (ésta no en el embarazo). En los pacientes con SS es característica la presencia de nódulos hipo y/o hiperintensos, en función de la captación del medio de contraste. La ventaja de la RM sialográfica estriba en no tener que recurrir a la inyección retrógrada de contraste en los ductos glandulares (con el subsiguiente riesgo de infección secundaria).^{2,14}

La **sialoendoscopia** es un procedimiento relativamente nuevo de diagnóstico, que permite la visualización endoscópica intraluminal del sistema ductal de las glándulas salivales mayores. Permite explorar y tratar procesos inflamatorios y obstructivos con asiento en dicho sistema.³



2.6 Tratamiento de la boca seca

La boca seca es difícil de tratar con éxito. Teniendo en cuenta que el concepto de boca seca implica múltiples factores, con connotaciones subjetivas y objetivas, su tratamiento deberá incluir medidas de diversa índole. En el SS puede ser necesario un tratamiento inmunosupresor (ciclofosfamida) o antiinflamatorio (corticoides). Antifúngicos como nistatina o fluconazol también pueden ser muy útiles, y a veces imprescindibles. Según el grado y severidad del cuadro clínico, para proteger la cavidad oral de los efectos devastadores de una insuficiente función salival, se podrán adoptar medidas de carácter general o bien de carácter más específico.^{4,9}

Medidas generales. La primera medida a adoptar debe consistir en una hidratación adecuada, bebiendo entre 2 y 3 litros de líquidos al día (incluyendo infusiones y zumos, sin azúcares añadidos), y controlar los factores sistémicos. Deben evitarse los ambientes desecantes, como el aire acondicionado y calefacción excesivos, que conducen a la deshidratación. Hay que valorar de forma crítica los fármacos que toma el paciente, de modo que se retiren o reemplacen por otros, en la medida de lo posible. Es necesario evitar (o restringir de forma intensa) los hábitos tabáquico y enólico (incluidos los elixires con elevado contenido alcohólico), que también actúan como inductores enzimáticos. Se deben evitar dosis altas de cafeína (café, bebidas de cola, etc.), que tienden a producir deshidratación (aumentan la diuresis, excitan el ánimo y aumentan el estrés). Es prioritario que el paciente mantenga una higiene bucodental diaria rigurosa y que visite con frecuencia al dentista, para prevenir y tratar lesiones incipientes.^{1,7,11,15}

Medidas específicas. Mientras exista parénquima funcionante, es conveniente estimular la función remanente de las glándulas salivales. Si esta función está muy mermada, el objetivo principal consistirá en contrarrestar las consecuencias negativas, con protección o lubricación externa. Por otra parte, deberán tratarse precozmente los trastornos asociados a la boca seca (caries, candidiasis, gingivitis, periodontitis, etc.). Es fundamental paliar los signos y síntomas de boca seca (sequedad oral, candidiasis, úlceras, dolor, etc.), para mejorar el grado de confort del paciente. Asimismo, deberá valorarse el control de la ansiedad y el estrés, recurriendo a tratamiento farmacológico, si es preciso.⁴

Para estimular la función salival, se pueden adoptar **medidas mecánicas** como: masticar chicles sin azúcares cariogénicos, de sabores intensos; chupar pastillas o comprimidos de parecida composición; masticar alimentos consistentes. Otras formas de estimulación mecánica propuestas por algunos autores son la estimulación eléctrica (mediante aparatos minúsculos insertados en la mucosa, en prótesis bucales fijas o móviles – Saliwell, SaliPen) y la acupuntura.^{13,16}

Existen diversos **fármacos sialogogos** (estimulantes farmacológicos, con acción agonista colinérgica), que deben administrarse con precaución, teniendo en cuenta sus efectos secundarios y colaterales. Entre los propuestos en la literatura, se encuentran anetoltritiona, betanecol, piridostigmina, pilocarpina, cevimelina. La pilocarpina es el más efectivo sialogogo actual. Es un parasimpaticomimético con acción colinérgica y betadrenérgica, que estimula intensamente la secreción exocrina. Tiene el inconveniente de aumentar la tensión arterial.^{3,4,9}

También son útiles los **sustitutos salivales**, que deben reunir algunas características, entre las que cabe destacar las siguientes: pH fisiológico, sabor agradable, sin ácidos ni azúcares, con antisépticos; de viscosidad similar a la saliva, con iones (F, Ca, P, K, Mg, Cl) y enzimas (lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasa). Los sustitutos salivales comerciales suelen combinar varias de las citadas características. Antes de la comercialización de los sustitutos salivales referidos era frecuente emplear, con la misma función, formulaciones conteniendo soluciones de carboximetilcelulosa o bien productos naturales, como el aceite de oliva y la leche. Ésta, tratándose de un líquido alcalino que contiene calcio, contribuye a la remineralización de los dientes y puede ofrecer beneficios considerables al paciente que sufre sequedad bucal.^{4,7,13}

Por último, se puede emplear saliva autógena, recogida del propio individuo antes de ser sometido a intervenciones quirúrgicas o radioterápicas y almacenada en un banco a

Subjetivas
Causal, si es posible
Eliminación de hábitos tóxicos
Higiene + control dieta + flúor tópico
Hidratación del paciente
Eliminación/sustitución de fármacos
Estimulación de la salivación (local, mediante chicles o sistémica)
Sustitutos salivales o saliva autóloga
Acupuntura, electroestimulación (Saliwell, SaliPen)

Tabla 2.3 Tratamiento de la boca seca

propósito, o reservorios protéticos de líquido, que el propio paciente administra mediante presión lingual sobre la prótesis diseñada a tal efecto.^{1,4} En la Tabla 2.3 se resumen los principales pilares del tratamiento de la boca seca.

Bibliografía (Hiposalivación y xerostomía)

1. Chimenos-Küstner E, Gutiérrez E, Puyal M, López J, Rodríguez de Rivera ME, Sabater MM. Diagnóstico y tratamiento de la xerostomía en el anciano. *Odontostomatología Práctica y Clínica*. 1999; 2:49-56.
2. López Jornet P. Alteraciones de las glándulas salivales. Universidad de Murcia, 2002. 150pp.
3. Sreebny LM, Vissink A. Dry mouth. The malevolent symptom: a clinical guide. Ames-Iowa: Wiley-Blackwell, 2010. 245pp.
4. López-López J, Jané Salas E, Chimenos Küstner E. Pronóstico y tratamiento de la boca seca. Revisión sistemática. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(3):119-124.
5. Chimenos-Küstner E, Ferrer-Benaiges M, Poirier Aldea C, López-López J, Caballero Herrera R. Xerostomía: diagnóstico y tratamiento. *Anales Odontostomatol*. 1997; 1:30-3.
6. Chimenos E, Marques MS. Boca ardiente y saliva. *Med Oral*. 2002; 7:244-53.
7. Chimenos-Küstner E, Arcos-Guerra C, Marques-Soares MS. Síndrome de boca ardiente: claves diagnósticas y terapéuticas. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(8):370-374.
8. Jiménez Duarte J. Aspectos clínicos y tratamiento de la xerostomía. *Acta Otorrinolaringol & Cir Cab-Cuello*. 2005; 33:14-20.
9. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson, 2002. 602pp.
10. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res*. 1992; 71:1363-1369.
11. Chimenos-Küstner E (director). La historia clínica en odontología. Barcelona: Masson, 1999/2000.
12. Chimenos Küstner E. El dentista ante la boca seca. *Gaceta Dental* 2013; XXIV(246):182-187.
13. De Luca-Monasterios F, Chimenos-Küstner E, López-López J. Efecto de masticar chicle sobre la halitosis. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(2):64-67.
14. Chimenos Küstner E, Ros Lluch M. Diagnóstico radiológico de los trastornos de las glándulas salivales. En: Chimenos Küstner E (director). *Radiología en Medicina Bucal*. Barcelona: Masson, 2005. Pp.187-197.
15. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A, Calvo-Guirado JL. Pharmacological interactions of vasoconstrictors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Jan 1;14(1):E20-7.
16. Lafaurie G, Fedele S, Martín-Granizo-López R, Wolff A, Strietzel F, Porter SR, Kontinen YT. Avances biotecnológicos en la neuroelectroestimulación para el tratamiento de la hiposalivación y la xerostomía. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Mar 1;14 Supl 2:75-9.

3. BENEFICIOS DEL CHICLE SIN AZÚCAR EN LA SALUD ORAL | José Manuel Almerich Silla

3.1 Introducción. Las enfermedades orales

Caries dental y enfermedades periodontales son las enfermedades orales más prevalentes y parece que han acompañado al género humano desde tiempos remotos. Ambas enfermedades afectan, en la actualidad, a gran parte de la población de todas las edades y se extienden a los cinco continentes, aunque con marcadas diferencias regionales, como podemos comprobar en las amplias bases de datos de las que actualmente dispone la Organización Mundial de la Salud.¹

Estas dos enfermedades están etiológicamente relacionadas con la presencia de determinados grupos de bacterias que habitan la microbiota oral, que se compone de:

- Las bacterias presentes en la saliva
- Las bacterias que colonizan las biopelículas en la mucosa oral y, sobre todo, del dorso de la lengua y
- Las que forman parte esencial de la placa dental bacteriana.

Todas las bacterias que cohabitan en este ecosistema comparten algunas características metabólicas pero, tal vez, la más importante es su necesidad de utilizar la glucosa para el desarrollo de sus actividades metabólicas vitales.

La relación entre el consumo de azúcar y la caries dental quedó bien establecida, desde el tristemente famoso estudio del sanatorio de Vipeholm, en el que se demostró que los principales factores de cariogenicidad del consumo de sacarosa o azúcar común son los siguientes:

- La cantidad de azúcar consumido.
- La forma física del azúcar ingerido, en concreto su grado de adhesión y retención no sólo a las estructuras dentales como fosas, fisuras y espacios interproximales, sino a otras superficies duras como prótesis, implantes, aparatos de ortodoncia, etc...

- La frecuencia de consumo es un indicador altamente relacionado con el riesgo de caries. La misma cantidad de azúcar consumida en un alto número de ingestas multiplicará exponencialmente el daño que puede producirse en el caso de que se hubiera consumido en una sola vez.

El consumo de azúcar en la dieta de los países industrializados ha experimentado un ascenso preocupante en las últimas décadas, tal como reconocen informes recientes en los que se advierte de las consecuencias sobre la salud general que puede tener este cambio en los estilos de vida de las personas de todas las edades.²

Las consecuencias sobre la salud oral han quedado claramente demostradas. Un reciente estudio poblacional ha observado una mayor prevalencia de caries y mayores índices de enfermedad en los grupos de población que consumen más azúcar, observándose que mientras que en los niños y jóvenes con bajo consumo de azúcar la caries dental se incrementa un 20%, en los grupos de individuos con alto y muy alto consumo este aumento llega al 66%; incluso un bajo nivel de consumo de azúcar está relacionado con la caries dental, y ello a pesar del uso de fluoruro.³

3.2 Biopelículas orales y dieta

En términos generales decimos que la placa bacteriana o biopelícula dental está constituida por una matriz -aproximadamente el 30% de su volumen- compuesta mayoritariamente por polisacáridos, y un importante componente bacteriano formado por una mezcla de microorganismos que varían en función de la localización, los hábitos dietéticos y la fase de maduración en que se encuentre la placa.

La propia naturaleza de la biopelícula y algunas sustancias que forman parte de su composición, como las adhesinas, aseguran la agregación de las bacterias entre sí y la adhesión de toda la estructura a la superficie del esmalte. En la estructura de las biopelículas maduras, existe un sistema de canales en su interior que proveen de oxígeno y nutrientes a las bacterias que se sitúan en la profundidad. La adhesión de esta biopelícula permite su estabilidad e integridad a pesar del roce con la lengua y las mucosas orales, por lo que su eliminación de la superficie dental precisa de una remoción mecánica. En los animales, la fricción de los alimentos con las superficies dentales en el proceso de masticación, permite que esta remoción mecánica sea más efectiva mediante el procedimiento que se conoce como autoclisis. No obstante, es bien conocido como los cambios de alimentación de las mascotas, con alimentos de menor consistencia y mayor contenido en azúcares, han repercutido sobre el incremento en la caries, presencia de cálculo y enfermedad periodontal que observamos en muchos de nuestros animales de compañía.

En el ser humano también hemos podido observar que los procesos de autoclisis existen y que las consecuencias de los cambios en la alimentación pueden ser dramáticas, como el observado con la colonización de la etnia esquimal que introdujo los azúcares refinados en su dieta. Los dientes de los esquimales, con grandes abrasiones a causa de la dieta basada en el consumo de caza y pescado, se vieron

invadidos de numerosas lesiones de caries, tras la difusión del consumo de dulces, caramelos y bebidas azucaradas. La dieta de los países occidentales industrializados, en la actualidad, no nos permite albergar esperanzas respecto al impacto que la autoclisis relacionada con la ingesta de alimentos puede tener respecto a la remoción mecánica de las biopelículas, aunque cabe reconocer que el uso del chicle incrementa sensiblemente estos mecanismos de remoción y puede ser un buen aliado como complemento al método de elección respecto al control de la placa bacteriana: el cepillado dental.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el metabolismo de las bacterias que componen la placa dental está basado en el consumo de carbohidratos, fundamentalmente la **glucosa**. Es por ello que las bacterias tienden a asegurarse el suministro de glucosa por medio de tres mecanismos que actúan de forma complementaria, en función del gradiente de concentración de esta sustancia y otros condicionamientos (Fig. 3.1). Por tanto, la entrada de las moléculas de glucosa en el interior de la bacteria pueden ocurrir por:

- **Transporte pasivo o difusión simple:** es el mecanismo por el que los azúcares pueden ser adquiridos de forma pasiva por la bacteria y, para que esto se produzca, se necesitan altas concentraciones de glucosa, lo cual no resulta muy difícil en situaciones en las que la ingesta de azúcares refinados es elevada y frecuente.
- **Sistema de la fosfoenoltransferasa:** las bacterias de la placa tienen la habilidad de captar los nutrientes de forma activa, consiguiendo el transporte de azúcares al interior de la célula. *S. mutans*, *S. salivarius* y *S. sanguis* disponen de un sistema para el transporte de azúcares que es el de la fosfoenoltransferasa. Este sistema requiere la participación de un enzima soluble (E-I) y otro ligado a la membrana (E-II). El E-I cataliza la transferencia de un grupo fosfato del fosfoenolpiruvato a una proteína citoplásmica de bajo peso

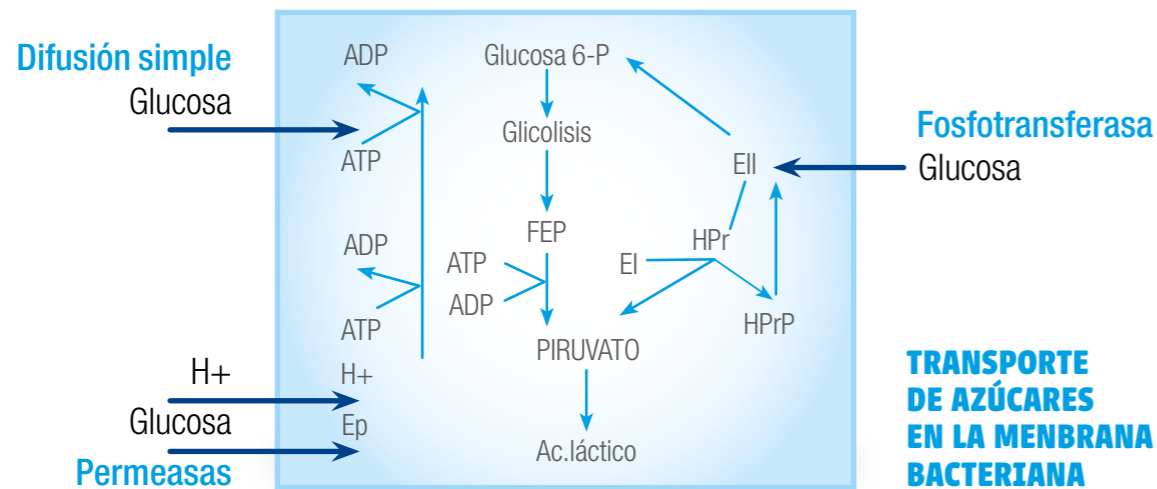


Figura 3.1
Mecanismos de incorporación de la glucosa en las bacterias del biofilm dental

molecular HPr., y el E-II transfiere el fosfato de la HPr-P al azúcar. El azúcar fosforilado es liberado al medio intracelular, y los enzimas se regeneran para reanudar un nuevo ciclo de transporte. La energía necesaria para estas reacciones proviene de algunos productos intermedios del metabolismo glicolítico, cuya formación puede ser inhibida por los fluoruros, de forma que una de las primeras manifestaciones de toxicidad por flúor, de los estreptococos, es la inhibición del transporte de azúcares al interior de la célula. Los enzimas específicos de la membrana (E-II) son diferentes para la sacarosa, fructosa o glucosa, mientras que los (E-I) y la HPr son comunes para el transporte de todos los azúcares. En la bacteria *S. mutans*, el sistema de la fosfoenoltransferasa es muy eficaz, ya que es capaz de captar rápidamente la sacarosa y transportarla al interior de la célula. La sacarosa fosforilada es rápidamente hidrolizada en el interior de la célula de forma que la glucosa entra en la vía de la glicólisis y la fructosa sigue otras vías metabólicas.

- **Sistema de las permeasas:** en el cuál la entrada de azúcares en el interior de la célula se produce junto con la entrada de un protón, y esto es mediado por una proteína específica de la membrana.

Los dos mecanismos activos, el de la **fosfoenol transferasa** y el de las **permeasas** actúan a la vez o por separado, según las bacterias y los azúcares a captar.

Una gran variedad de reacciones metabólicas se producen en la placa bacteriana. Estas reacciones se dividen básicamente en reacciones de degradación, en las que los substratos orgánicos son reducidos a sus metabolitos con liberación de energía; y reacciones de síntesis, en las que se consume energía y se producen moléculas complejas. Sin embargo, desde el punto de vista de la caries dental la reacción metabólica más importante es la glicólisis. Las bacterias de la placa necesitan los hidratos de carbono como fuente de energía para sus actividades celulares, aunque también otros compuestos, aminoácidos, proteínas, urea etc. pueden ser metabolizados por ellas. La degradación de los compuestos nitrogenados resulta en la producción de aminos y amoniaco, que dan lugar a un aumento de pH de la placa, que puede neutralizar, hasta cierto punto, los ácidos producidos por la degradación de los hidratos de carbono, aunque solo en condiciones de ingesta moderada de azúcar. Los hidratos de carbono de alto peso molecular, como los polisacáridos, son poco solubles en agua o saliva, y por ello no difunden con facilidad en la placa y apenas sirven como nutrientes a las bacterias de ésta. Esa parece ser la causa de la baja cariogenicidad de las dietas

ricas en hidratos de carbono no refinados. Sin embargo los disacáridos como la sacarosa (glucosa-fructosa) y la lactosa (glucosa-maltosa) son metabolizados con rapidez por ciertos microorganismos y dan lugar a la producción de ácidos. Una vez que la glucosa se encuentra en el protoplasma bacteriano, es degradada por el mecanismo glicolítico que disponga cada germen. Cuando azúcares distintos de la glucosa son utilizados como fuente de energía han de ser transformados en productos que puedan entrar en el ciclo de la glicólisis. Por ejemplo, la sacarosa es dividida en glucosa y fructosa por acción de una invertasa. Las bacterias homofermentativas degradan la glucosa produciendo ácido láctico principalmente, mientras que las heterofermentativas producen una mezcla de metabolitos entre los que se incluyen otros ácidos orgánicos y etanol. La proporción de ácido láctico y otros ácidos producidos por la placa bacteriana dependerá del tipo de bacteria presente y de las condiciones ambientales. Cuando las bacterias cariogénicas predominan, el aporte de azúcares es adecuado, y la tensión de oxígeno es baja, la producción de ácido láctico es alta.

La finalidad de la glicólisis es aportar energía a la célula bacteriana; por tanto, la regulación de esta vía para asegurar la producción de energía es necesaria para la supervivencia de las bacterias. En la placa bacteriana los microorganismos pasan de periodos de absoluta carencia de nutrientes a un aumento desmesurado en el momento de las ingestas de alimentos por

el individuo. Las bacterias que consiguen adaptarse a estas situaciones serán las que predominen en la placa.

El metabolismo energético de *S. mutans*, en condiciones de limitación de glucosa y de exceso de la misma ha sido estudiado con detalle. Durante la ingesta de alimentos, la concentración de azúcares en la cavidad oral es hasta 10.000 veces superior a la que tenemos en ayunas. Los azúcares entran rápidamente en el interior de las células y como consecuencia se produce un acumulo de productos intermedios del metabolismo glicolítico, que producen intoxicación y muerte celular. *S. mutans* tiene una serie de mecanismos para defenderse del exceso de azúcares, como son la síntesis de polisacáridos intra o extracelulares, el incremento del ritmo de la glicólisis y la llamada puerta del lactato, que consiste en la activación de la enzima lacticodeshidrogenasa, que actúa sobre los productos intermedios de la glicólisis y los degrada a ácido láctico que, en estas condiciones, se produce rápidamente y en grandes cantidades. Esta producción de ácido láctico en presencia de un aporte masivo de carbohidratos fermentables, en especial sacarosa, tiene gran importancia en el inicio de la caries. El estreptococo sintetiza polisacáridos extracelulares como los glucanos o los fructanos y polisacáridos intracelulares como el glucógeno; generando así reservas energéticas tanto dentro como fuera de la célula.⁹

3.3 Estimulación del flujo salival

El mecanismo de la secreción salival es complejo pero se cree que es exclusivamente nervioso. Algunos tipos de hormonas pueden actuar sobre la composición de la saliva: la aldosterona puede influir en la relación Na/K y en general las hormonas de la corteza suprarrenal y tiroides pueden influir en la actividad general de las glándulas salivales.

Otras sustancias, mediadores químicos o enzimas, intervienen también en la secreción salival como la calicreína.

La salivación fisiológica es la resultante de los efectos concertados de dos inervaciones: simpática y parasimpática. El sistema nervioso autónomo lleva un minucioso control a través, en primer lugar, de la estimulación parasimpática. Produce un aumento rápido de volumen y flujo de saliva, siendo la intensidad del flujo mayor en un primer momento, estabilizándose posteriormente. En segundo lugar, el control nervioso se efectúa a través de la estimulación simpática que produce un aumento de secreción pero de menor intensidad.

La estimulación de ambos sistemas provoca un incremento en la concentración de los componentes orgánicos e inorgánicos salivales. La secreción continua de saliva en condiciones de reposo parece relacionada con la liberación constante de pequeñas cantidades de acetilcolina en el interior de la glándula. La saliva estimulada se origina a consecuencia de dos tipos de reflejo:

- El **reflejo salival incondicionado**: es el que se produce a través de un estímulo gustativo, masticatorio, por dolor oral o por irritación oral, faríngea o gástrica. Es congénito, y no necesita ser aprendido. El estímulo sensitivo alcanza los centros salivatorios en el sistema nervioso central a través de las vías aferentes constituidas fundamentalmente por fibras de la cuerda del tímpano, ramas faríngeas de los nervios glosofaríngeo y vago, y fibras sensitivas de la segunda y tercera rama del trigémino.
- El **reflejo salival condicionado** en cambio, se desencadena por estímulos que se originan en uno de los órganos de los sentidos extraorales como vista, olfato, oído o tacto. Otros factores pueden ser emocionales o psíquicos. El entrenamiento y la experiencia forman la base para el desarrollo de este tipo de reflejo.

En ambos reflejos las vías eferentes que partiendo de los centros salivatorios alcanzan las glándulas salivales, siempre son las mismas, es decir; las fibras secretoras de la cuerda del tímpano procedentes del núcleo salivar superior y con destino a las glándulas submandibular y sublingual, y la rama timpánica del nervio glosofaríngeo, con fibras procedentes del núcleo salivatorio inferior y con destino a la glándula parótida.⁴

La utilización del chicle o goma de mascar produce un estímulo de la secreción salival a cargo del reflejo salival incondicionado y aumenta sensiblemente esta secreción desde los valores de la secreción basal, unos 0,4 ml por minuto, a valores superiores, entre 1-2 ml. de producción de saliva por minuto. Este aumento en la producción de saliva secundario a la utilización de la goma de mascar potencia el mecanismo de autoclisis e incrementa

la capacidad de aclaramiento o despeje del ácido producido por las bacterias de las biopelículas orales. Además, supone un aumento en la disponibilidad de iones calcio, fosfato y bicarbonato en la superficie dental.

En algunas ocasiones, los pacientes usuarios de goma de mascar pueden quejarse de cierta sensación de sequedad de boca en los periodos del día posteriores a la utilización del chicle, sin embargo, parece que esta sensación puede deberse a la relativa falta de saliva que pueden percibir como contrapunto a la gran cantidad de saliva presente en la boca durante la masticación del chicle. No se ha observado una disminución significativa del volumen de secreción salival en reposo cuando usuarios habituales dejan de utilizar el chicle⁸.

En los actuales sistemas de evaluación del riesgo de caries (CARIOGRAM, CAMBRA, *Caries Risk Semaphore* los factores que se tienen en cuenta son los siguientes: la experiencia de caries anterior, las condiciones de higiene del paciente, el tratamiento recibido, el uso de fluoruros, las concentraciones de *S. mutans* o *Lactobacillus* en saliva y la cantidad y frecuencia de consumo de hidratos de carbono. Sin embargo cada vez resulta más significativo el estudio de los parámetros relacionados con el volumen de secreción salival y la capacidad buffer de la saliva^{5,6}. El stress y la ingesta de medicamentos con una clara repercusión en la reducción de la secreción salival actúan como potenciadores de la condición de riesgo de caries de los pacientes y la utilización de procedimientos que nos permitan estimular la secreción salival aliviará, de forma considerable, esta situación se considera un mecanismo preventivo importante.

Las consecuencias favorables de una adecuada tasa de secreción salival van más allá. Un estudio reciente realizado en adultos sanos ha demostrado que la tasa de secreción tiene una marcada influencia sobre la actividad del músculo masetero, reduciendo su actividad y disminuyendo el tiempo de masticación durante el proceso de formación del bolo alimenticio⁷. Cabría advertir, sin embargo, la conveniencia de valorar la utilidad del uso del chicle en pacientes con patología de la articulación témporomandibular.

3.4 Proceso de desmineralización-remineralización

El pH de la placa bacteriana en ayunas suele ser neutro o ligeramente ácido, disminuye rápidamente tras la exposición a los azúcares y luego se recupera lentamente, hasta que al cabo de 30-60 minutos vuelve a su posición inicial de reposo.

La representación gráfica de estas variaciones es la llamada curva de Stephan (Fig. 3.2). En las personas con baja actividad de caries, el pH de reposo está entre 6'5-7, y suele permanecer por encima de 5 cuando se enjuaga con glucosa; luego se recupera en un plazo normal. Sin embargo, en los personas con gran actividad de caries, el pH de reposo es más bajo, la caída del pH tras la exposición a la glucosa está por debajo de 5, y tarda mucho más en recuperarse. El nivel hasta dónde cae el pH tras la ingesta es fundamental en la producción de la caries dental. La desmineralización del esmalte se produce cuando la producción de ácidos bacterianos da lugar a una disminución del pH hasta el punto que la hidroxiapatita se disuelve. El pH en que esto sucede

está entre 5'2-5'7 y es el llamado pH crítico. El pH crítico del medio varía dependiendo de la concentración de iones calcio y fosfato, y del poder iónico y capacidad buffer de la saliva y el fluido de la placa.

Las diferencias individuales en la respuesta de la placa bacteriana a la ingesta de azúcares se deben a la distinta composición bacteriana de la placa de cada persona. Algunas bacterias de la placa pueden producir sustancias alcalinas que aumentan el pH, otras producen cantidades moderadas de ácidos o cantidades grandes de ácidos débiles que no hacen caer el pH.

Cuando el pH de la interfase esmalte-biopelícula desciende por debajo del pH crítico se produce el fenómeno de desmineralización, descalcificación o desestructuración de las moléculas de apatita de la superficie del esmalte. Como consecuencia de esto tendremos:

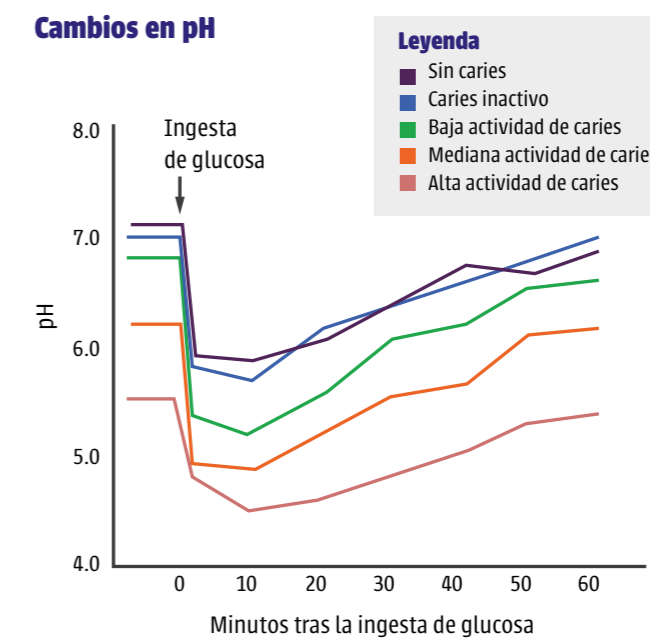


Figura 3.2
Curva de Stephan



Estas reacciones químicas son reversibles y se rigen por los principios de la ley de acción de masas. Mientras persiste la acidez el pH se mantiene bajo y el fosfato (PO_4^{3-}) tiende a reducirse en formas no aptas para volver a combinarse y formar apatita de nuevo. Por otra parte, el oxidrilo (OH) tiende a combinarse con los iones ácidos para formar agua.

Cuando el ácido presente en la interfase es neutralizado por los sistemas tampón (calcio, fosfato y proteínas de la película, la placa y la saliva) se produce una acumulación de calcio y fosfatos disponibles para volver a reaccionar y hacer posible la **remineralización**, procediéndose a la formación de nuevas moléculas de apatita o fluorapatita a partir de los iones que procedían del fenómeno de descalcificación.¹⁰

Estas reacciones de desmineralización/remineralización se suceden de forma cotidiana en la superficie del esmalte dental humano, sin que ello signifique el desarrollo de caries (Fig. 3.3).

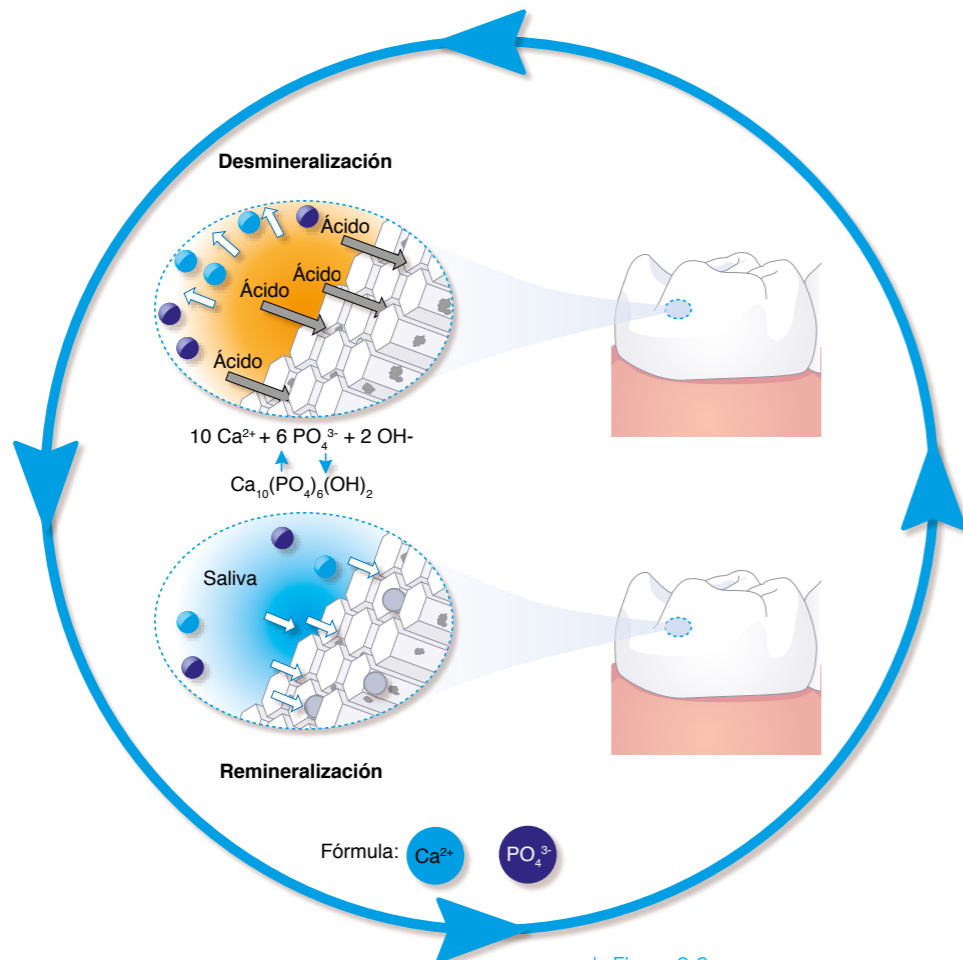


Figura 3.3 Representación esquemática de la desmineralización/remineralización en la superficie dental

Sólo cuando la fase de desmineralización se prolonga excesivamente y de forma reiterada, por la concurrencia de factores de riesgo (acumulación de placa, ingesta frecuente de hidratos de carbono) o por el fallo de los mecanismos de defensa, se inicia el proceso de caries. Es el caso de las ingestas repetidas de hidratos de carbono a lo largo del

día y entre las comidas principales, cuando antes de que se recupere el pH de la placa un nuevo ataque ácido prolonga excesivamente el tiempo en el que la superficie del esmalte dental está sometido a valores inferiores al pH crítico, con lo que se favorece la aparición de la porosidad que representa el inicio de la caries dental (Fig. 3.4).

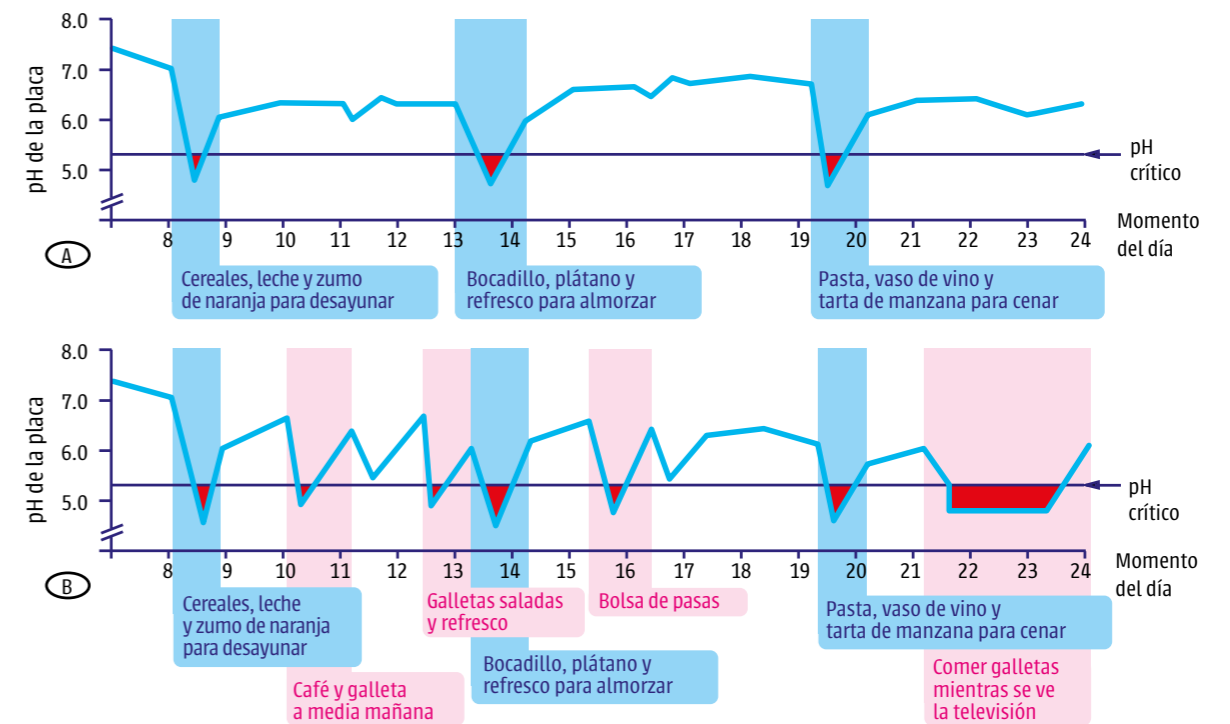


Figura 3.4 Influencia de la frecuencia de consumo de hidratos de carbono en el pH del biofilm oral

La presencia de una secreción salival abundante, como la que se consigue con la utilización del chicle, permite una mejor dilución de la concentración de los azúcares y los ácidos además de incrementar la cantidad y la concentración de bicarbonato así como iones remineralizantes.¹¹

Tampoco debemos olvidar el importante papel del ión flúor en todos estos procesos. La presencia del flúor en la interfase esmalte-biofilm frena las reacciones de desmineralización y potencia la remineralización.

3.5 Efecto del xilitol y otros alcoholes de azúcar en el chicle

La demostrada relación entre el consumo de azúcar y la caries dental ha propiciado el desarrollo de alternativas dirigidas a la sustitución de los hidratos de carbono fermentables en la dieta. Estos sustitutos del azúcar, que también son utilizados con frecuencia en la prevención y tratamiento de otras enfermedades metabólicas, como la diabetes, pueden clasificarse en:

- **Edulcorantes artificiales:** son compuestos sintéticos con un sabor mucho más dulce que el de los azúcares naturales, con un valor calórico insignificante y que no son metabolizados por las bacterias. La sacarina (E-954) es el compuesto más significativo de este grupo y, tal vez, el de mayor consumo; tiene un poder edulcorante hasta 300 veces superior al del azúcar, aunque su ligero sabor amargo aparece como un inconveniente a determinado grupo de consumidores. Dentro de este grupo de edulcorantes artificiales encontramos otras sustancias utilizadas actualmente como el ciclamato (E-952), Acesulfame K (E-950) o el Aspartamo (E-951)
- **Alcoholes de azúcares:** son derivados de los azúcares y también se les denomina polialcoholes. Tienen un dulzor relativamente inferior al de la sacarosa y un ligero valor calórico. En general, pueden ser metabolizados lentamente por las bacterias orales, pero no producen un descenso apreciable en el pH del biofilm. Entre ellos encontramos el Sorbitol (E-420), Manitol (E-421) y el Xilitol (E-967).

El xilitol es un alcohol del azúcar natural de cinco carbonos (pentitol), que se encuentra de forma natural, en pequeñas cantidades en frutas y verduras como frambuesas, fresas, ciruelas, lechuga, champiñones y coliflor. Puede sintetizarse durante el metabolismo de bacterias y hongos, incluso puede producirse como derivado del metabolismo de la glucosa en el ser humano.¹²

Se puede obtener comercialmente del abedul, de cáscaras de maíz o de arroz, aunque su producción industrial se realiza actualmente mediante síntesis. Posee un poder edulcorante menor que la sacarosa y su consumo recomendado se estima entre 10-50 gramos al día. Su absorción intestinal es incompleta, lo que explica su ligero efecto laxante si se supera el consumo diario recomendado, y da lugar a una baja respuesta glucémica, lo que hace muy recomendable su utilización en pacientes diabéticos.

El principal efecto protector del xilitol sobre la caries dental se basa en que se comporta de modo similar a un antagonista competitivo en la captación de la glucosa por parte de las bacterias. Algunos microorganismos de la biopelícula, entre

los que se ha incluido *S. mutans*, cuando se encuentran concentraciones elevadas de xilitol, son capaces de captarlo de modo similar a la glucosa pero, una vez repletos de xilitol, no pueden utilizarlo en su metabolismo de la producción de ácido y de polisacáridos. Esta situación compromete seriamente la viabilidad de la bacteria, pudiendo enlentecer su actividad metabólica o llegar, en casos extremos, a la muerte celular. Su utilización se ha extendido en chicles, caramelos, sustitutos de la saliva, dentífricos, tabletas o jarabes.

La publicación, en 1976, del informe final del estudio de Turku, en el que se realizó el seguimiento a dos años de tres grupos de individuos: uno que había seguido utilizando normalmente sacarosa, otro en el que ésta fue totalmente sustituida por fructosa y un tercero en el que se sustituyó por xilitol; reveló los efectos favorables de este polialcohol, cuyo consumo se correspondió con una ausencia de nuevas superficies dentales careadas, ausentes u obturadas durante el periodo de estudio.¹³

El informe *Guideline on Xylitol Use in Caries Prevention*, publicado por la *American Academy of Pediatric Dentistry*, en 2011 muestra que diversos estudios clínicos han demostrado un descenso significativo en la prevalencia de caries en niños expuestos a un uso diario de xilitol durante 12-40 meses. Estos beneficios pueden perdurar a largo plazo, observándose reducciones de caries hasta cinco años después de que una persona dejó de consumir xilitol. Se ha demostrado que el xilitol es más efectivo en dientes que se encuentran erupcionando y alguna evidencia sugiere que las mujeres embarazadas y las que dan el pecho que consumen xilitol pueden reducir la transmisión de estreptococos del grupo *mutans* a sus hijos.¹⁴

A pesar de que estudios clínicos de productos con xilitol, como caramelos y pastillas, han mostrado resultados ambivalentes en beneficios para la salud dental; estudios de chicle sin azúcar con xilitol han mostrado una reducción significativa

en la incidencia de caries a lo largo del tiempo. La acción mecánica de la masticación del chicle con xilitol, con el consiguiente incremento en la secreción salival puede ayudar en la reducción de caries.¹⁵

Cuatro estudios destacan porque incluyeron chicles sin azúcar edulcorados solo con xilitol, o bien una combinación de xilitol y sorbitol. Un estudio observó una mayor reducción en el riesgo de caries adicionales con un chicle compuesto únicamente con xilitol como edulcorante. Sin embargo, este estudio también mostró que el grado de reducción de riesgo dependió tanto del formato del chicle como de la proporción de xilitol. Los otros tres estudios no mostraron una ventaja del uso exclusivo de xilitol.¹⁴

La repercusión de la utilización del chicle con xilitol como medida preventiva de la caries dental ha sido valorada recientemente en términos de estimación del ahorro en los costes de tratamientos odontológicos evitados para el *National Health Service* del Reino Unido. En este modelo predictivo se ha llegado a establecer que si los niños de 12 años utilizaran un chicle sin azúcar dos veces al día podría producirse un ahorro en tratamientos entre 1,2 y 3,3 millones de libras, mientras que si se utilizara el chicle tres veces al día el ahorro podría llegar a los 8,2 millones de libras al año.¹⁶

Burt (2006) compara la acción anticaries del chicle edulcorado con sorbitol y xilitol. Examinó el papel de estos productos en la prevención de caries analizando una serie de estudios, incluyendo pruebas controladas aleatorias con un número sustancial de participantes, así como estudios observacionales y descubrió que, comparado con chicle endulzado con azúcar, el chicle edulcorado con sorbitol tenía una baja cariogenicidad cuando era masticado no más de tres veces al día, mientras que el chicle edulcorado con xilitol resultaba no-cariogénico en todos los protocolos analizados; pudiéndose establecer dos conclusiones:



1. Hay suficiente evidencia para sustentar el uso habitual del chicle edulcorado con xilitol como medida para prevenir la caries.
2. El xilitol puede ser fomentado como medida preventiva en la salud pública.

Más allá, los autores concluyeron que mascar chicle edulcorado con xilitol, especialmente para pacientes a quienes

les gusta el chicle, puede ser un importante complemento de las principales medidas preventivas de la caries dental: dieta equilibrada, utilización de fluoruros, buenos hábitos de higiene bucal y visitas regulares al dentista.¹⁷

No obstante, la variedad de presentaciones en las que aparece el xilitol da lugar a una gran variabilidad en la interpretación de los estudios como podemos ver en una reciente revisión.¹⁸

3.6 Adición de agentes activos al chicle (flúor, antimicrobianos, urea, calcio, etc.)

La utilización del chicle sin azúcar con el doble objetivo de aumentar la fricción de éste con las superficies dentales y la estimulación de la salivación, ha promovido su utilización también como vehículo de incorporación de sustancias antimicrobianas, neutralizadoras de los ácidos y/o con efectos remineralizantes. La posibilidad de utilización de esta vía de

aplicación de determinados productos, con una frecuencia de 2-3 veces al día y una duración que puede variar desde los 30 a los 90 minutos ha propiciado la incorporación de todas estas sustancias. No obstante, algunas dificultades en la realización han condicionado muy pocas experiencias en la comercialización de estos productos.

Desde hace más de tres décadas sabemos que los máximos beneficios de la utilización de fluoruro son los que obtenemos de la aplicación de las formas que hemos llamado de baja potencia/alta frecuencia, paradigma de las cuales representan los dentífricos fluorados. La aplicación de flúor tópico varias veces al día, con el cepillado, ha demostrado potenciar de forma significativa la remineralización de las lesiones incipientes y se muestra como un procedimiento preventivo de la caries de primera elección. El uso de flúor en los chicles pretende potenciar este efecto remineralizador, apoyándose, además en la estimulación del flujo salival. En un ensayo clínico randomizado y a doble ciego se ha demostrado la capacidad de remineralización de lesiones de desmineralización subsuperficial con el uso de un chicle que contenía fosforil-olisacaridos de calcio unidos a una baja concentración de flúor, respecto de la utilización de un chicle placebo y otro que sólo contenía los fosforil-olisacaridos de calcio, sin flúor.¹⁹ No cabe duda que estos resultados esperanzadores deberán apoyar la comercialización de estos productos y la realización de nuevos estudios que corroboren la efectividad de su uso. En todo caso cabe tener en cuenta que la incorporación de flúor en los chicles no resulta sencilla dada la facilidad con que se obtiene un cambio en las propiedades organolépticas, sobre todo un cierto sabor metálico que no resulta fácil de ocultar con edulcorantes o saborizantes. La simple adición de iones calcio o bicarbonato en los chicles parece que ha quedado relegada por su baja efectividad.

Respecto al uso de sustancias antisépticas, clorhexidina y carbamida pueden ser las sustancias que han aparecido en la composición de cierto tipo de chicles. Si bien ambas sustancias tienen carácter antiséptico, "in vitro", no tenemos constancia de su efectividad. Clorhexidina es un excelente antimicrobiano cuando es utilizado en forma de colutorios, geles o barnices, sin embargo, no se ha documentado su eficacia cuando se añade en la composición de la goma de mascar, pero, además, el prolongado tiempo de contacto con los dientes que conlleva el uso en chicles puede potenciar uno de sus efectos secundarios más reconocido: las tinciones dentales. Respecto a la carbamida sólo se ha añadido en algunas presentaciones de goma de mascar, pero atendiendo más a sus efectos de blanqueamiento dental que a sus propiedades antisépticas.

La urea, presente en la composición de algunos dentífricos, como sustancia neutralizante de los ácidos presentes en la placa dental, también se presentó en algún chicle en la década de los años 90 del siglo XX, sin que se hayan presentado resultados concluyentes sobre su efectividad. Investigaciones recientes apuntan a la incorporación de un nuevo producto con acción neutralizadora, la arginina, que ha presentado resultados muy esperanzadores en su incorporación en dentífricos fluorados.²⁰ Esta puede resultar una nueva opción de futuro para su utilización con chicles, en los que se podría buscar su acción sinérgica con el flúor.

3.7 Reconocimiento y avales del chicle sin azúcar¹²

El papel importante que desempeña el chicle sin azúcar en la higiene bucal es ampliamente reconocido y aceptado por expertos, asociaciones dentales y autoridades reguladoras de todo el mundo.

La **Comisión Europea (CE)** ha aprobado cinco declaraciones de higiene bucal para el chicle sin azúcar, una de las pocas categorías de alimentación que ha recibido este reconocimiento. Una declaración de salud declara, sugiere o implica que existe una relación entre una categoría de alimentación, o de uno de sus componentes, y la salud. Se requiere que sean claros, precisos y demostrados por evidencia.

Función genérica

Artículo 13 - 2009; 7 (9):1271 / 2011;9 (4) 2072 / 2011;9 (6):2266 - Regulation (EC) No 1924/2006

1. El chicle sin azúcar ayuda a la neutralización de los ácidos de la placa
2. El chicle sin azúcar ayuda a mantener la mineralización del esmalte de los dientes
3. El chicle sin azúcar ayuda a reducir la sensación de sequedad en la boca

Reducción del riesgo de enfermedad

Artículo 14 - Q-2010-00119 / Q-2010-00120

1. Masticar chicle sin azúcar ayuda a neutralizar los ácidos de la placa. Los ácidos de la placa son un factor de riesgo en el desarrollo de la caries dental.
2. Masticar chicle sin azúcar ayuda a disminuir la desmineralización del esmalte de los dientes. La

desmineralización del esmalte de los dientes es un factor de riesgo en el desarrollo de la caries dental.

Más recientemente, **Salud Canadá** ha dado un paso más en su recomendación, concluyendo que existe evidencia científica para apoyar una declaración sobre el chicle sin azúcar y la reducción del riesgo de caries dental. Esta declaración se considera relevante y aplicable a la población general de Canadá, dado que la caries dental a menudo empieza a desarrollarse durante la edad infantil y continúa durante la edad adulta. Declaración de salud: "Masticar chicle sin azúcar, tres veces al día después de comer y beber, ayuda a reducir el riesgo de la caries dental".

Los beneficios del chicle sin azúcar para la higiene bucal también son reconocidos por la **Federación Dental Internacional (FDI)** así como la **Federación Dental Española (FDE)**. En su libro blanco editado en 2014, llamado "Salud Bucal en el Mundo" -Oral Health Worldwide-, la FDI recomienda específicamente masticar chicle sin azúcar como una manera sencilla y efectiva de mejorar su higiene bucal para individuos y familias, complementario a otros comportamientos igual de esenciales para la salud bucal como cepillarse los dientes dos veces al día y utilizar una pasta de dientes con flúor. Además, los beneficios para la salud bucal del chicle sin azúcar son apoyados por más de 20 asociaciones dentales y de salud dental alrededor del mundo.

Bibliografía (Beneficios del chicle sin azúcar en la salud oral)

1. World Health Organization.. Disponible en: http://www.who.int/oral_health/databases/en. Consultado el 6 de abril de 2016
2. Dietary Guidelines for Americans 2015-220, 8 ed. Disponible en: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/> (consultado el 8 de abril de 2016)
3. Peres MA, Sheiham A, Liu P, Demarco FF, Silva AE, Assunção MC, Menezes AM, Barros FC, Peres KG. Sugar Consumption and Changes in Dental Caries from Childhood to Adolescence. *J Dent Res*. 2016 Apr;95(4):388-94
4. López Jorret, P. Fisiología Salival. En: SESPO. Saliva y Salud Oral. Promolibro. 1998.
5. Ruiz Miravet A, Montiel Company JM, Almerich Silla JM. Evaluation of caries risk in a young adult population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Sep 1;12(5):E412-8.
6. Animireddy D, Reddy Bekkem VT, Vallala P, Kotha SB, Ankireddy S, Mohammad N. Evaluation of pH, buffering capacity, viscosity and flow rate levels of saliva in caries-free, minimal caries and nursing caries children: An in vivo study. *Contemp Clin Dent*. 2014 Jul;5(3):324-8.
7. Iguchi H, Magara J, Nakamura Y, Tsujimura T, Ito K, Inoue M. Changes in jaw muscle activity and the physical properties of foods with different textures during chewing behaviors. *Physiol Behav*. 2015 Dec 1;152(Pt A):217-24
8. Dawes C. The unstimulated salivary flow rate after prolonged gum chewing. *Arch Oral Biol*. 2005 Jun;50(6):561-3.
9. Menaker, L. 1986, Bases biológicas de la caries dental, Salvat, Barcelona
10. Almerich-Silla JM. Lesión Desmineralizada no Cavitada. En: SESPO. Lesión Incipiente de Caries: Criterios Actuales de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. Promolibro. 1996.
11. de Almeida PD, Grégio AM, Machado MA, et al. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9:72-80.
12. Wrigley Oral Healthcare Program. El chicle sin azúcar y la salud bucodental: Un análisis clínico. Septiembre 2015.
13. Scheinin A, Mäkinen KK, Ylitalo K. Turku sugar studies. V. Final report on the effect of sucrose, fructose and xylitol diets on the caries incidence in man. *Acta Odontol Scand*. 1976;34(4):179-216.
14. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Infant Oral Health Care. En: http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/G_XylitolUse.pdf. Consultado 6 de abril de 2016.
15. Machiulskiene V, Nyvad B, Baelum V. Caries preventive effect of sugar-substituted chewing gum. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001;29(4):278-88.
16. Claxton L, Taylor M, Kay E. Oral health promotion: the economic benefits to the NHS of increased use of sugarfree gum in the UK. *British Dental Journal* 2016; 220: 121-127.
17. Burt BA. The use of sorbitol- and xylitol-sweetened chewing gum in caries control. *J Am Dent Assoc*. 2006 Feb;137(2):190-6.
18. Riley P, Moore D, Ahmed F, Sharif MO, Worthington HV. Xylitol-containing products for preventing dental caries in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 26;3:CD010743. doi: 10.1002/14651858.
19. Kitasako Y, Sadr A, Hamba H, Ikeda M, Tagami J. Gum containing calcium fluoride reinforces enamel subsurface lesions in situ. *J Dent Res*. 2012 Apr;91(4):370-5.
20. Petersen PE, Hunsrisakhun J, Thearmontree A, Pithpornchaiyakul S, Hintao J, Jürgensen N, Ellwood RP. School-based intervention for improving the oral health of children in southern Thailand. *Community Dent Health*. 2015 Mar;32(1):44-50.

4.LA SALIVA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES | M^a Teresa Arias Moliz, José Liébana Ureña

4.1 Introducción

El análisis de los componentes de la sangre es la base del diagnóstico por el Laboratorio. Sin embargo, otros fluidos biológicos como la orina y el líquido cefalorraquídeo también se emplean con frecuencia. En la última década ha aumentado el interés por los test de diagnóstico rápido y menos invasivos lo que ha llevado a investigar la saliva como fluido biológico para el diagnóstico clínico.¹ En la Tabla 4.1 se recogen las ventajas y las limitaciones de la saliva como fluido diagnóstico.²

Ventajas	Limitaciones
Fácil obtención, no requiere instrumentos específicos o personal cualificado	Posibilidad de contaminación con sangre y restos de comida
Método no invasivo, especialmente útil para hemofílicos, neonatos, ancianos e incapacitados	Variabilidad fisiológica de sus componentes a lo largo del día
Fácil almacenamiento, transporte y manipulación	Contiene proteasas bacterianas que degradan proteínas, inmunoglobulinas y péptidos del complemento
Riesgo mínimo de contaminación entre individuos	Falta de correlación de componentes entre la sangre y saliva dificultando la interpretación de resultados

Tabla 4.1 Ventajas y limitaciones de la saliva como fluido diagnóstico

Es importante resaltar que, a diferencia de la sangre, el empleo de la saliva como fluido diagnóstico presenta un riesgo mínimo de contaminación del personal sanitario con microorganismos de transmisión parenteral, como son los virus de la hepatitis B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La toma de muestra de saliva debe realizarse siguiendo unos protocolos muy estrictos que permitan obtener un resultado fiable y reproducible. Salvo excepciones, resulta poco práctico recoger directamente la saliva glandular a través de los conductos de Stenon y Wharton y es mucho más útil emplear saliva completa. Preferiblemente debe utilizarse saliva estimulada pese a afectarse algunos componentes y el pH, ya que la no estimulada es susceptible de sufrir un proceso de degradación con mayor facilidad.

El interés de la saliva como fluido diagnóstico radica en que, al igual que otros, posee **marcadores biológicos o biomarcadores** que ofrecen información sobre el estado de salud y enfermedad en el hospedador. El Instituto Nacional

de Salud de Estados Unidos (*US National Institute of Health*) introdujo la definición de biomarcador:³

Un biomarcador es una característica que se puede medir objetivamente y que se puede evaluar como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a un agente terapéutico.

Las características de los biomarcadores se describen en la Tabla 4.2 En el estudio de los biomarcadores, los *omics* a partir de la saliva tienen un papel importante ya que están ayudando a describir marcadores específicos de enfermedades. Concretamente, la metagenómica aporta información sobre el ADN humano y microbiano presente en la muestra, así como del total de funciones que pueden llevarse a cabo. La metatranscriptómica, mediante el análisis de las moléculas de ARN, da a conocer qué especies y genes están transcripcionalmente activos en un momento determinado. Por último, la metaproteómica permite conocer las proteínas presentes, reflejando de forma más cercana la actividad funcional que se lleva a cabo.⁷

Son componentes de diversa naturaleza como electrolitos, enzimas, hormonas, inmunoglobulinas (Ig), proteínas, ADN, ARN, microorganismos y sus productos metabólicos, cuya cantidad se ve afectada ante determinadas enfermedades⁴

Los marcadores salivales proceden de las glándulas salivales, células de la mucosa oral, microbiota oral, fluido gingival y de la sangre, por lo que la saliva es en muchos casos un reflejo del estado fisiológico del organismo⁵

Ayudan en el diagnóstico temprano y seguro, facilitan la monitorización de la enfermedad, conocer su progresión así como la respuesta al tratamiento

El análisis de los biomarcadores se realiza mediante métodos analíticos:

- Métodos inmunológicos como técnicas de ELISA y técnicas de electroquimioluminiscencia
- Métodos cromatográficos como cromatografía líquida en dos dimensiones acoplada con espectrometría de masas
- Técnicas moleculares como PCR, western blot, immunoblot

Actualmente se está empleando la nanotecnología mediante biosensores como método rápido, fiable y con una elevada sensibilidad para cuantificar biomarcadores salivales^{5,6}

Tabla 4.2 Características de los biomarcadores

4.2 La saliva en el diagnóstico de riesgo de caries y enfermedades periodontales

Las enfermedades infecciosas orales más frecuentes son la caries y las enfermedades periodontales.

1. CARIES

Desde un punto de vista microbiológico, la saliva se ha empleado desde antiguo para evaluar el riesgo de caries. La caries es una enfermedad infecciosa habitualmente crónica, transmisible, muy prevalente en el hombre, que se caracteriza por la destrucción localizada de los tejidos duros dentales, por la acción de los ácidos producidos por los microorganismos que configuran una biopelícula adherida a los dientes. Desde un punto de vista etiológico, es un proceso en el que intervienen factores a tres niveles: la comunidad, el individuo y la cavidad oral. En esta última se incluyen a su vez factores del hospedador como la saliva y el diente, una dieta capaz de ser fermentada por los microorganismos orales y dar origen a

productos ácidos, y la microbiota localizada en una biopelícula o placa dental. Todo ello debe interactuar durante un tiempo determinado.

Según la extensión de la hipótesis de la placa ecológica de Takahashi y Nyvad⁸, la biopelícula dental es un ecosistema dinámico en el que los estreptococos no mutans, principalmente pertenecientes al grupo mitis, y los actinomicos son los microorganismos predominantes e intervienen en el mantenimiento de la estabilidad dinámica. Modificaciones ambientales, como el mayor consumo de hidratos de carbono y la disminución del flujo salival, son responsables

de una acidificación de la biopelícula a la que, por diversos mecanismos, los estreptococos no mutans y los actinomicetes se adaptarán. En caso de no ser neutralizada, se favorecerá el crecimiento de microorganismos más acidógenos y acidófilos así como acidúricos como los estreptococos del grupo mutans (EGM), *Lactobacillus* spp. y otras como *Bifidobacterium* spp., iniciándose el proceso de caries.

El diagnóstico de caries se realiza a partir de la clínica. Hasta la fecha no hay ninguna prueba salival que haya demostrado una validez adecuada para su diagnóstico. Lo que se ha sugerido es una combinación de factores conocidos para predecir el riesgo de caries. No obstante, ninguno de los propuestos ha demostrado tener suficiente validez⁹, lo que puede explicarse por la intervención de múltiples factores de riesgo a diferentes niveles en el desarrollo de dicha enfermedad.

El riesgo de caries se puede evaluar a partir de la saliva estimulada ya que, aunque existen otros reservorios como la placa y el dorso lingual, se ha demostrado que existe correlación entre el nivel de microorganismos cariogénos en la saliva y en la placa. Algunos de los test se describen a continuación.

Prueba de Alban: Determina la capacidad de los microorganismos de la saliva de producir ácidos. Para ello se adiciona saliva a la superficie de un medio de cultivo semisólido rico en glucosa y con un indicador de pH, verde de bromocresol. Los resultados se expresan en cruces, a mayor profundidad de la acidificación determinada por un cambio de color, mayor riesgo de enfermedad. Esta prueba se correlaciona con los niveles de lactobacilos pero no con los EGM.

Cuantificación de estreptococos del grupo mutans y lactobacilos: Puede realizarse mediante el recuento de células viables. Como medios de cultivo se emplean el agar de Rogosa-Mitchell-Wiseman para lactobacilos y, por parte de la mayoría de los autores, el agar Mitis Salivarius Bacitracina (MSB) para EGM. Su valoración se hace en función del conteo de colonias. Alto riesgo: $\geq 10^5$ ufc/ml y

bajo riesgo: $\leq 10^3$ ufc/ml, para los primeros microorganismos. Alto riesgo: $\geq 10^6$ ufc/ml y bajo riesgo: $\leq 10^5$ ufc/ml, para los segundos. Pero mientras que el agar de Rogosa-Mitchell-Wiseman es altamente selectivo y solo ocasionalmente se desarrollan algunas cepas de *Candida* spp., el agar MSB es menos selectivo. El empleo de otros medios para EGM como MSKB, TYCBS, TYCS20B y GTSB presentan similares problemas e incluso superiores. Existen diversos sistemas de recuento comercializados que llevan como soporte agar MSB y lo señalado en cuanto a su escasa selectividad, hace que los datos obtenidos deban ser manejados con cautela.

Es importante resaltar que las técnicas clásicas de microbiología basadas en el cultivo han dificultado el conocimiento exhaustivo del microbioma oral. Aún siendo éste uno de los ecosistemas con más microorganismos cultivables, tan solo ha sido posible cultivar alrededor del 50% de todos sus habitantes.¹⁰ Esto ha proporcionado una visión sesgada de este ecosistema, estudiándose únicamente aquellas especies cultivables.

Técnicas adaptadas para su uso en clínico (Chair-side)

1. Laminocultivos: El test CRT[®] bacteria (Ivoclar Vivadent, Schaan, Lichtenstein) permite determinar el número de EGM y lactobacilos tras inocular una muestra de saliva en dos laminocultivos con medio selectivo para cada uno de los citados microorganismos.

2. Test basados en inmunocromatografía: Uno de ellos es el *Saliva Check Mutans* (GC, Tokyo, Japón) que detecta la presencia de *Streptococcus mutans* en saliva empleando anticuerpos monoclonales específicos. Otro es el *Saliva-Check IgA Mutans* (GC, Tokyo, Japón) que detecta IgA secretora anti-*S. mutans* en la saliva. El fundamento de este último es que niveles elevados de IgA en saliva deben prevenir la colonización de *S. mutans* al inhibir la adhesión de la bacteria a las superficies dentales, mientras que niveles bajos de IgA en saliva resulta en la mayor adhesión de *S. mutans* y mayor riesgo de caries.

Los resultados de sensibilidad y especificidad de ambos test son elevados, por encima del 90%.¹¹ Además son test independientes del cultivo y permiten obtener los resultados en pocos minutos. Sin embargo éstos ofrecen una importante limitación ya que el riesgo de caries se determina en base a *S. mutans* sin tener en cuenta que la caries es una enfermedad polimicrobiana.

Técnicas de biología molecular

La aplicación de la biología molecular, por ejemplo mediante AP-PCR, microarrays de ADN y ARN y secuenciación del 16S rRNA, han mejorado el conocimiento acerca de la diversidad taxonómica en la saliva asociada a estados de salud o enfermedad. Sin embargo, estas técnicas moleculares no permiten conocer por ejemplo el conjunto de funciones que una comunidad bacteriana puede llevar a cabo, los genes que se están transcribiendo en determinadas circunstancias o el contenido proteico en su conjunto.¹⁰

Estudio de biomarcadores salivales

El estudio de biomarcadores salivales está ayudando a superar parte de las limitaciones antes comentadas y a aportar un mejor conocimiento del microbioma oral y su relación con la caries dental. La metaproteómica ha encontrado una asociación significativa entre la caries y la concentración salival de biomarcadores proteicos como la lactoferrina, albúmina, lisozima, mucina y cistatina. Diversos estudios han demostrado niveles bajos de α -defensinas en niños con caries y altos de estaterinas y cistatina-S en individuos sin caries. Sin duda la investigación de biomarcadores puede ser de utilidad para evaluar el riesgo de caries aunque son necesarios más estudios que confirmen y completen dichos hallazgos.

2. ENFERMEDADES PERIODONTALES Y PERIIMPLANTARIAS

Las enfermedades infecciosas periodontales son la gingivitis y la periodontitis. En las primeras solo hay inflamación de la encía, mientras que en las segundas el proceso inflamatorio se extiende al hueso alveolar y

al ligamento periodontal, con destrucción progresiva de estas estructuras. Las gingivitis pueden ser específicas, producidas por un solo agente infeccioso, o inespecíficas, asociadas a la biopelícula bacteriana acumulada en la porción gingival del diente. La gingivitis puede evolucionar a periodontitis cuando las bacterias supragingivales colonizan el surco gingival y se rompe el equilibrio existente entre éstas y los tejidos periodontales. Factores microbianos y del hospedador intervienen en la pérdida del equilibrio, destrucción de los tejidos periodontales y aparición de bolsas periodontales. En la etiología de las periodontitis están implicados microorganismos de los complejos naranja y rojo de Socransky, tales como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* ssp., *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tannerella forsythia*, *Treponema* spp., *Capnocytophaga* spp., *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* y otras muchas bacterias.

En el diagnóstico de la gingivitis el estudio de la saliva carece de interés ya que la microbiota asociada a la placa es microbiota normal y resulta difícil establecer una relación causa-efecto. En el caso de las periodontitis y periimplantitis, el diagnóstico es principalmente clínico y radiográfico. Debido a la relación directa que existe con la placa, en ocasiones es necesario realizar un diagnóstico microbiológico. La muestra es la placa bacteriana y el fluido subgingival que permiten identificar microorganismos implicados en el proceso así como estudiar cambios en la composición del fluido y la susceptibilidad a los antibióticos. La complejidad de la microbiota subgingival y su difícil cultivo le restan utilidad práctica y rutinaria.

La aplicación de la biología molecular ha abierto nuevas vías de investigación, destacando la secuenciación mediante el estudio del 16S rRNA, así como la metagenómica, metatranscriptómica y metaproteómica. Es por ello que hoy en día, la saliva está tomando protagonismo como fluido diagnóstico alternativo mediante la detección de

biomarcadores de la infección. El valor clínico de los biomarcadores proteicos salivales en el diagnóstico de la enfermedad periodontal está todavía en desarrollo y se basa en los cambios moleculares que originan la patogenicidad de los microorganismos durante la inflamación, degradación de colágeno y destrucción ósea. Algunos de los biomarcadores salivales son enzimas como fosfatasa alcalina, esterasa, metaloproteinasas (MMP), β -glucuronidasa, aminopeptidasa,

cistatina-SN, prolactina y α -amilasa, inmunoglobulinas como IgA e IgG, citoquinas como interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-8 (IL-8) y hormonas esteroideas (12).

Recientemente se ha identificado a la proteína inflamatoria de macrófago-1 α (MIP-1 α) como el biomarcador con mayor capacidad de diagnóstico seguido de la IL-1 β e IL-6 (13,14).

4.3 La saliva en el diagnóstico de enfermedades sistémicas

Son múltiples las aplicaciones de la detección de biomarcadores salivales para el diagnóstico de enfermedades sistémicas de naturaleza infecciosa y no infecciosa.

1. ENFERMEDADES SISTÉMICAS DE ORIGEN NO INFECCIOSO

En la Tabla 4.3 se recogen marcadores salivales que sufren variaciones bajo diferentes enfermedades de origen no infeccioso (2). Algunos de ellos son las proteínas totales, α amilasa salival y hormonas peptídicas como la insulina que pueden ser fácilmente cuantificables en saliva. La actividad de la enzima lactato deshidrogenasa es un marcador de necrosis celular que aparece aumentada comparada con estados de salud. Las citoquinas son señales intercelulares proteicas que juegan un papel en regular el crecimiento y proliferación celular, angiogénesis y reparación de tejidos. También actúan en la respuesta inmunitaria a la infección, daño e inflamación. Diversas enfermedades como la enfermedad periodontal, de la que se ha hablado previamente, el Síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y diabetes pueden llevar un aumento

de las citoquinas inflamatorias en saliva como el factor de necrosis tumoral- α . La saliva contiene también diferentes concentraciones de electrolitos como Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y compuestos orgánicos con efecto tampón que proceden del suero y que pueden sufrir modificaciones por los estímulos simpáticos. Otros biomarcadores presentes en la saliva a concentraciones similares que en el plasma son la urea, creatinina y el ácido úrico que pueden sufrir modificaciones ante desórdenes metabólicos como la insuficiencia renal crónica y la gota. La mayor parte de las hormonas presentes en el plasma como el cortisol, testosterona, estradiol, progesterona pueden medirse en la saliva en concentraciones similares.

Enfermedad	Marcador salival específico
Diabetes mellitus	↑ glucosa
Enfermedad renal crónica	↑ cortisol, ↑ creatinina
Síndrome de Cushing	↑ cortisol
Síndrome de Sjögren	↑ lactoferrina, ↑ β -2 microglobulina, ↑ lisozima, ↑ cistatina C, ↓ amilasa, ↓ anhidrasa carbónica
Esclerosis múltiple	↓ IgA
Sarcoidosis	↓ α amilasa, ↓ calicreína
Marcadores de recambio óseo	↑ osteocalcina, ↑ interleucina-1 β , ↑ fosfatasa alcalina
Enfermedades cardiovasculares	↑ proteína C-reactiva, ↑ mioglobulina, ↑ troponinas cardíacas, ↑ mieloperoxidasa, ↑ factor de necrosis tumoral α , ↑ metaloproteinasa-9 de matriz, ↑ molécula de adhesión intercelular-1, ↑ lisozima, ↑ ligando CD40 soluble
Enfermedades de la glándula suprarrenal	↑ cortisol
Alteraciones psicológicas	↓ α amilasa, ↑ lisozima, ↑ IgA, ↑ testosterona
Fibrosis quística	↑ catepsina d, ↑ lactato deshidrogenasa
Displasia ectodérmica	↑ componentes inorgánicos, ↑ proteínas totales
Obesidad	↑ leptina, ↑ insulina, ↓ adiponectina

Tabla 4.3 Marcadores salivales que sufren variaciones bajo diferentes enfermedades de origen no infeccioso

2. ENFERMEDADES SISTÉMICAS DE ORIGEN INFECCIOSO

En relación a las enfermedades de origen infeccioso, en la saliva también se pueden identificar patógenos, ácidos nucleicos o anticuerpos frente a ellos. En la Tabla 4.4 se detallan algunas de las bacterias y virus.¹⁵⁻¹⁸ A continuación se detallan los más relevantes.

Helicobacter pylori

Relacionado con multitud de procesos digestivos y extradigestivos como gastritis, úlcera gastroduodenal, cáncer de estómago, enfermedades vasculares, autoinmunes y de la piel, encefalopatía hepática, linfoma MALT, y otros. La placa dental, especialmente la subgingival, puede ser un reservorio bacteriano y fuente de reinfección posterior, aunque estudios recientes cuestionan que forme parte de la microbiota autóctona de la cavidad oral siendo su presencia transitoria.

Bacterias	Virus
<i>Helicobacter pylori</i>	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2
<i>Shigella</i> spp.	Virus de la hepatitis A
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Virus de la hepatitis B
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Virus de la hepatitis C
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Virus del herpes1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Virus del papiloma
<i>Neisseria meningitidis</i>	Virus influenza A y B
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Virus del sarampión
<i>Mycobacterium leprae</i>	Virus de la parotiditis
<i>Treponema pallidum</i>	Rinovirus
<i>Bacillus cereus</i>	Virus de la rabia
<i>Haemophilus influenzae</i>	Virus de la rubeola
<i>Legionella pneumophila</i>	Rotavirus
	Virus del ébola
	Virus del Dengue

Tabla 4.4 Microorganismos detectables en saliva a partir de aislamiento, amplificación de ácidos nucleicos o detección de anticuerpos frente a los mismos

En la saliva se adhiere a las mucinas MUC5B y MUC7 mediante las adhesinas BabA y SabA, respectivamente, siendo su presencia mayor en saliva que en heces. El ADN de *H. pylori* se ha detectado a partir de saliva por *nested* PCR o PCR convencional, así como la respuesta inmune de IgAs por ELISA, *western blot* e *immunoblot*. A pesar de las ventajas del diagnóstico en saliva, la eficacia de estas pruebas es baja y los resultados obtenidos con los distintos test son variables, lo que hace que su uso sea indicado para obtener un diagnóstico inicial.¹⁹ Sin embargo, el método más fiable para su detección así como para el estudio de enfermedades asociadas es el examen anatomopatológico a partir de biopsias gástricas.

Virus de la inmunodeficiencia humana

Desde la aparición de la infección por el VIH, la saliva suscitó gran interés para su diagnóstico como muestra no invasiva.

Empleando diversas técnicas como ELISA, *western blot* y otras, numerosos autores han comparado los niveles de anticuerpos anti-VIH, predominantemente IgG, en saliva y suero de sujetos infectados, encontrando una alta especificidad y sensibilidad. De ahí que la Agencia de Alimentos y Medicamentos americana (Food and Drug Administration, FDA) haya aprobado sistemas comercializados para el diagnóstico del VIH a partir de la saliva como *OraQuick in-home HIV test* (Orasure Technologies, Inc., PA, USA) (Fig. 1.4).²⁰ Este es un test sencillo que consta de un hisopo con el que se recoge una muestra de saliva en la que se detectan anticuerpos frente al VIH. Aunque los resultados positivos deben ser confirmados con *western blot*, la sensibilidad y especificidad de este test es de 99,98% y 93,0%, respectivamente, comparado con el estudio de marcadores a partir de la sangre.



Figura 4.1 OraQuick in-home HIV test y OraQuick HCV Rapid Antibody Test. Imágenes cedidas por OraSure Technologies Inc.

Por otra parte, los niveles de IgAs se elevan en pacientes infectados cuando se hacen sintomáticos, pudiendo ser un indicador pronóstico de la progresión del proceso. Sin embargo, los métodos inmunológicos en saliva pueden producir falsos negativos durante el período de ventana o no ser útiles en niños de madres seropositivas, al poseer durante los primeros meses anticuerpos maternos, debido a que en estas situaciones no se detectan anticuerpos en la saliva.²¹

Virus de la hepatitis

- **Virus de la hepatitis A (VHA).** La detección de anticuerpos IgG, IgM y anticuerpos totales (IgG e IgM) en saliva por ELISA frente al VHA ha sido utilizada para evaluar el inicio de la infección, para la detección de brotes epidémicos o para detectar niveles postvacunales. La detección de anticuerpos en saliva ha demostrado una elevada especificidad y sensibilidad.²²
- **Virus de la hepatitis B (VHB).** Los resultados de los estudios sobre la sensibilidad y especificidad de la detección de VHB indican que la saliva puede ser utilizada para su diagnóstico. La presencia de HBsAg, HBeAg y ADN VHB en las glándulas salivales demuestra el papel de las glándulas en la replicación del virus.²³
- **Virus de la hepatitis C (VHC).** El uso de la saliva en el diagnóstico de esta hepatitis mediante la detección de anticuerpos se conoce desde 1986 con niveles de fiabilidad muy elevados.²⁴ Marcadores detectados en saliva tales como la IgG mediante ELISA y ARN viral detectado mediante RT-PCR y *nested* PCR ofrecen

una sensibilidad y especificidad elevadas al comparar los resultados entre saliva y suero.¹⁸ Al igual que para el VIH, existe un test comercial que puede identificar rápidamente anticuerpos frente al VHC en saliva, *OraQuick HCV Rapid Antibody Test* (Orasure Technologies Inc., PA, USA) (Fig. 4.1). Es una prueba eficaz con una sensibilidad del 95,9% y especificidad próxima al 99,4%.²⁵ Los resultados positivos deben ser confirmados con detección de anticuerpos en suero.

Virus del herpes (VH)

Constituyen una de las familias de virus más prevalentes en la saliva. Son ocho las especies de VH que, con características biológicas y clínicas diferentes, pueden infectar al hombre: herpes simple tipo 1 y 2, virus varicela zoster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus del herpes tipo 6, 7 y 8. El ciclo de infección de los VH comprende una fase lítica replicativa y una latente no replicativa. El ADN viral se puede detectar en la saliva de la mayor parte de los individuos sanos que están infectados por VH y la reactivación del virus originará un aumento del número de partículas virales y anticuerpos en saliva. Por tanto, la saliva podría ser utilizada en el diagnóstico de infecciones por VH siendo las técnicas más empleadas para su detección la PCR a tiempo real, *nested* PCR y sistemas moleculares automatizados.¹⁸

En el caso del virus de Epstein-Barr, la determinación de ácidos nucleicos en saliva es un método muy sensible para el diagnóstico de la infección, y la detección de anticuerpos específicos es útil en estudios epidemiológicos.²⁶

4.4 Potencial de la saliva en la farmacovigilancia

Se ha llevado a cabo una considerable investigación sobre la presencia de fármacos, drogas y agentes tóxicos en la saliva.²

Por un lado, el valor de la saliva en la monitorización terapéutica del fármaco está emergiendo. Esta monitorización es importante ya que aporta información sobre la magnitud de la respuesta farmacológica, terapéutica o tóxica. Puesto que la determinación en el lugar de acción del fármaco no es factible, se recurre a la medición de su concentración plasmática y recientemente en saliva, ya que éstas pueden reflejar la concentración del fármaco en el lugar de acción. Solo algunos fármacos han sido aceptados para su determinación rutinaria en la saliva. Algunos de ellos son anticonvulsivos, teofilina, carbamazepina, digoxina, metadona, disopiramida.

Por otro lado, la saliva también se emplea en la detección de drogas y agentes tóxicos. Son muy útiles en controles de tráfico, ya que se pueden realizar *in situ*, en prisiones u otras instituciones. Algunas drogas y tóxicos son anfetaminas, cocaína, opioides como la morfina, metadona, heroína, cannabis, barbitúricos y benzodiazepinas.

También se emplea en medicina deportiva para el control del balance catabolismo/anabolismo durante el entrenamiento, mediante determinación de cortisol/testosterona en hombres y el cortisol/dehidroepiandrosterona en mujeres. Asimismo la saliva se utiliza en controles anti doping ya que es más fácil de recoger en presencia de testigos que las muestras de orina.

4.5 Biomarcadores salivales en el diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello

Los cánceres de cabeza y cuello engloban un grupo muy heterogéneo de tumores localizados en la cavidad oral, faringe, laringe y senos. De todos los subtipos, el cáncer oral junto con el de faringe constituyen el sexto cáncer más común en el mundo²⁷. El cáncer de lengua es el tumor de cabeza y cuello más frecuente entre las poblaciones europeas y estadounidenses, y constituye un 40-50% de los cánceres orales de células escamosas, el cáncer más frecuente de la cavidad oral. El *gold standard* para el diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello es la biopsia seguida de un análisis histopatológico. Sin embargo este método es invasivo.

Es por eso que se está introduciendo el uso de los biomarcadores salivales como alternativa diagnóstica.²⁸

Los marcadores tumorales pueden ser sustancias derivadas directamente de la oncogénesis, o bien metabolitos de naturaleza proteica, enzimática, hormonas o inmunoglobulinas segregadas por el tumor en sí o por los tejidos afectados por la lesión. Estos marcadores van cambiando su concentración a lo largo del desarrollo del tumoral y son, en la mayoría de los casos, una herramienta útil en el diagnóstico y pronóstico del cáncer, así como en la recurrencia y metástasis provocada por los mismos.

A pesar del aumento de estudios sobre la utilidad de los biomarcadores salivales en el cáncer de cabeza y cuello, no existe consenso sobre cuales ofrecen el mejor diagnóstico, son los más fiables y tienen el mejor método de empleo. Un meta análisis reciente sobre los biomarcadores salivales en el cáncer de cabeza y cuello basado en la sensibilidad y especificidad de los mismos²⁹, ha revelado que la determinación combinada de varios biomarcadores es más fiable y ofrece mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico que cuando los biomarcadores se utilizan individualmente. De los más de 37 biomarcadores estudiados, son 5 los que demuestran utilidad fiable en el diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello, principalmente en estadios iniciales. Estos son: IL-8 y cuatro metabolitos, colina, ácido pipercolico, L-fenilalanina y S-carboximetil-L-cisteína.

IL-8: esta citoquina es el biomarcador más estudiado. Ha sido detectada en concentraciones superiores en la saliva de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello siendo propuesta como un marcador prometedor en el diagnóstico del cáncer oral.

Colina: la colina es necesaria en tres funciones fisiológicas principales que son la síntesis de la membrana celular, la síntesis de acetilcolina y metilación del ADN. El metabolismo anormal de la colina es una característica metabólica asociada a la oncogénesis y a la progresión tumoral. El aumento del nivel de colina observado en la saliva de pacientes con cáncer oral puede ser el resultado de un aumento de la síntesis y degradación de las membranas celulares, lo que indica proliferación excesiva de las células cancerígenas. La colina se ha propuesto como un biomarcador efectivo en el diagnóstico temprano de cáncer oral.

Ácido pipercolico: es un aminoácido cíclico que se produce durante la degradación de lisina. En la actualidad, su papel en la carcinogénesis es desconocido. Sin embargo, el aumento de los niveles del ácido pipercolico observados en los

pacientes con cáncer oral sugiere una posible regulación del metabolismo de la lisina en las células cancerígenas.

L-fenilalanina: es un aminoácido esencial y el precursor de la tirosina siendo a su vez precursores de las catecolaminas en el organismo. La disminución de los niveles de L-fenilalanina en la saliva de los pacientes con cáncer oral se ha atribuido a un incremento en el metabolismo energético y a la proliferación celular que se produce en los tejidos de cáncer oral.

S-carboximetil-L-cisteína: este derivado de la cisteína es el único marcador que utilizado individualmente da información de las etapas inicial y avanzada del cáncer oral. Sin embargo son necesarios más estudios para validar clínicamente este biomarcador antes de utilizarlo en el diagnóstico clínico.

SITUACIÓN ACTUAL EN EL USO DE BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Numerosos estudios publicados en la literatura muestran que la detección de biomarcadores salivales es una técnica efectiva en el diagnóstico y estudio de la evolución del cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo hasta la fecha no existen protocolos de diagnóstico precoz válidos. Por ello se requiere investigación adicional para validar el empleo de los marcadores biológicos en el diagnóstico de este cáncer.

En resumen, la saliva sin ser una completa panacea, es una importante alternativa en el diagnóstico de numerosas enfermedades no infecciosas e infecciosas, mediante la determinación de biomarcadores de diversa naturaleza. Este hecho demuestra la intensa relación entre la salud oral y del resto del organismo. Sin embargo aún queda mucho terreno por recorrer para que esta muestra sustituya definitivamente a las convencionales en la rutina de un laboratorio y además, en la mayoría de los casos, los múltiples estudios que se han realizado sólo alcanzan el nivel de investigación básica sin aplicación práctica real.

Bibliografía (La saliva en el diagnóstico de las enfermedades)

1. Sun F, Reichenberger EJ. Saliva as a source of genomic DNA for genetic studies: review of current methods and applications. *Oral Health Dent Manag* 2014;13:217-22.
2. Nunes LA, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb)* 2015;25:177-92.
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
4. Al Kawas S, Rahim ZH, Ferguson DB. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. *Arch Oral Biol* 2012;57:1-9.
5. Malon RS, Sadir S, Balakrishnan M, Córcoles EP. Saliva-based biosensors: noninvasive monitoring tool for clinical diagnostics. *Biomed Res Int* 2014;2014:962903.
6. Robles TF, Shetty V, Zigler CM, Glover DA, Elashoff D, Murphy D, et al. The feasibility of ambulatory biosensor measurement of salivary alpha amylase: Relationships with self-reported and naturalistic psychological stress. *Biol Psychol* 2011;86:50-6.
7. Zhang Y, Sun J, Lin CC, Abemayor E, Wang MB, Wong DT. The emerging landscape of salivary diagnostics. *Periodontol 2000* 2016;70:38-52.
8. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res* 2011;90:294-303.
9. Carson SJ. Limited evidence for existing caries assessment systems. *Evid Based Dent* 2013;14:10-1.
10. Marsh PD, Moter A, Devine DA. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontol 2000* 2011;55:16-35.
11. Wennerholm K, Emilson CG. Comparison of Saliva-Check Mutans and Saliva-Check IgA Mutans with the Cariogram for caries risk assessment. *Eur J Oral Sci* 2013;121:389-93.
12. Prakasam S, Srinivasan M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Dis* 2014;20:171-7.
13. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D 3rd, Kryscio RJ, Lin Y, et al. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol* 2013;33:271-9.
14. de Lima CL, Acevedo AC, Grisi DC, Taba M Jr, Guerra E, Canto GL. Host-derived salivary biomarkers in diagnosing periodontal disease: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016 Mar 1.
15. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostics application of saliva. A review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:197-212.
16. Samaranyake L. Saliva as a diagnostic fluids. *Int Dent J* 2007;57:295-299.
17. Slots J, Slots H. Bacterial and viral pathogens in saliva: disease relationship and infectious risk. *Periodontol 2000* 2011;55:48-69.
18. Corstjens PL, Abrams WR, Malamud D. Saliva and viral infections. *Periodontol 2000* 2016;70:93-110.
19. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? *World J Gastroenterol* 2014;20:12847-59.
20. Food and Drug Administration (FDA) Evaluation of the safety and effectiveness of the OraQuick In-Home HIV Test. In: 102nd Meeting of the Blood Product Advisory Committee (BPAC) (2012) 15-16 May.
21. Pant Pai N, Balram B, Shivkumar S, Martinez-Cajas JL, Claessens C, Lambert G, et al. Head-to-head comparison of accuracy of a rapid point-of-care HIV test with oral versus whole-blood specimens: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:373-380.
22. Tourinho RS, Amado LA, Villar LM, Sampaio DV, Moraes AC, Rodrigues do Ó KM, et al. Importance of the cutoff ratio for detecting antibodies against hepatitis A virus in oral fluids by enzyme immunoassay. *J Virol Methods* 2011;173:169-174.
23. Mahboobi N, Porter SR, Karayiannis P, Alavian SM. Oral fluid and hepatitis A, B and C: a literature review. *J Oral Pathol Med* 2012;41:505-516.
24. Archibald DW, Zon LI, Groopman JE, Allan JS, McLane MF, Essex ME. Salivary antibodies as a means of detecting human T cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *J Clin Microbiol* 1986;24:873-5.
25. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0121450.
26. Slots J, Saygun I, Sabeti M, Kubar A. Epstein-Barr virus in oral diseases. *J Periodontol* 2006;41:235-44.
27. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol* 2009;45:394-401.
28. Mehrotra R, Gupta DK. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head Neck Oncol* 2011;3:33.
29. Guerra EN, Acevedo AC, Leite AF, Gozal D, Chardin H, De Luca Canto G. Diagnostic capability of salivary biomarkers in the assessment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2015;51:805-18.



**HAZNOS UN HUECO
EN TU EQUIPO**



Inscríbete ahora en www.orbitpro.es
y consulta la información científica relacionada
con la saliva o los materiales para promover los
buenos hábitos de higiene bucal.