

El rol de la saliva en el riesgo de caries en pacientes pediátricos con autismo. Revisión de la literatura

MARIANA MORALES-CHÁVEZ

Odontopediatra. Pacientes Especiales. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

RESUMEN

Con el objetivo de conocer el rol de la saliva en relación al riesgo de caries en pacientes pediátricos con autismo, se realizó una revisión de la literatura. La saliva ha cobrado un gran interés como método de evaluación de riesgo, principalmente porque su método de obtención no es invasivo y puede otorgar gran cantidad de información respecto a muchas enfermedades y también puede ser una clave importante para determinar el riesgo de caries de un paciente. La secreción diaria oscila entre 500 y 1500 ml en un niño, y es segregada por múltiples glándulas. La saliva tiene múltiples funciones, como la lubricación, la capacidad amortiguadora, el mantenimiento de las mucosas y de las estructuras dentales y el gusto y la deglución. Diversas proteínas, inmunoglobulinas e iones forman parte de este fluido vital y juegan diferentes roles en la protección del diente contra la caries, ya sea en el proceso de remineralización o en la neutralización bacteriana.

En el caso de los pacientes con autismo, la saliva está utilizándose cada vez con más frecuencia para determinar diferencias con poblaciones controles, lo que puede convertirse en una herramienta para la prevención de la caries dental.

PALABRAS CLAVE: Saliva. Caries dental. Autismo. Proteínas. Iones. Inmunoglobulinas.

ABSTRACT

A literature review was performed in order to assess the role of saliva in relation to caries risk in pediatric patients with autism. There is increased interest in saliva as a risk evaluation method mainly because the method of collection is non-invasive, and it can provide large amounts of information regarding many diseases. It can also be an important key for determining a patient's caries risk. Daily secretion ranges from 500 to 1500mL in a child and it is secreted by many glands. Saliva has multiple functions such as lubrication, buffering, maintenance of mucous membranes and dental structures, tasting and swallowing. Different proteins, immunoglobulins and ions are part of this essential fluid, and they play different roles in the protection of teeth against caries, either by a remineralization process or by neutralizing bacteria.

In the case of patients with autism, their saliva is being used more and more frequently to determine differences with control groups, which could be used as a tool for the prevention of dental caries.

KEYWORDS: Saliva. Dental caries. Autism. Proteins. Ions. Immunoglobulins.

INTRODUCCIÓN

Actualmente existe un renovado interés en el potencial rol de la saliva y ha sido el foco de diversas investigaciones con el fin de obtener evidencia de sus posibles beneficios en la prevención de la caries (1). La ventaja más importante de la recolección de saliva es que se obtiene a través de un método no invasivo y, además, es de fácil acceso (2).

Recibido: 13/04/2020 • Aceptado: 23/04/2020

Morales-Chávez M. El rol de la saliva en el riesgo de caries en pacientes pediátricos con autismo. Revisión de la literatura. *Odontol Pediatr* 2020;28(2):84-91

La saliva es un líquido claro, ligeramente ácido, con un pH entre 6 y 7, que contiene un número de constituyentes inorgánicos y orgánicos importantes para la salud oral. Toda la saliva es una mezcla de secreciones de las glándulas mayores y menores y del fluido crevicular gingival, que contiene células descamadas de la mucosa oral, las bacterias y los restos alimenticios (3).

El rol principal de la saliva es la protección y el mantenimiento de la integridad de la parte superior de la membrana mucosa del tracto digestivo a través de importantes funciones como la lubricación, la capacidad amortiguadora, el aclaramiento o el lavado salival, el mantenimiento de la mucosa y de las estructuras dentales y la actividad antibacteriana y antiviral, así como el gusto y la digestión (2).

En relación a los pacientes autistas, la literatura ha reportado ciertas diferencias que pueden presentarse en algunos factores salivales de estos individuos que pueden repercutir directamente en el riesgo de caries, como el pH, el flujo salival, la capacidad *buffer*, elementos inorgánicos o las proteínas (4,5).

El objetivo de este estudio es realizar una revisión de la literatura para determinar cuál es el rol de la saliva en el riesgo de caries de pacientes pediátricos con autismo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica acerca del rol de la saliva en el riesgo de caries en pacientes con autismo, fue necesaria una búsqueda electrónica en los buscadores PUBMED y Google Académico con las palabras “*saliva and caries and autism*”. Inicialmente se obtuvieron 7 resultados en Pubmed y 773, en Google Académico, de los que se seleccionaron los enmarcados entre 2000-2019 por medio de la lectura de resúmenes y palabras claves, con lo que, de esta manera, se redujeron los resultados. De este grupo, se excluyeron todos los artículos que no hablaban específicamente de saliva, los que no tenían disponible el resumen o el artículo completo o no se encontraba definido el idioma original, hasta llegar finalmente a un total de 32 artículos. A pesar de que la búsqueda inicialmente se enmarcó en los últimos diez años, fue necesaria la cita de artículos puntuales que contribuyeron a realizar aportes importantes, principalmente en la definición de cada una de las técnicas.

ROL DE LA SALIVA EN EL RIESGO DE CARIES

La secreción diaria oscila entre 500 y 1500 ml en un niño, que son producidos por las glándulas parótida, submandibular y sublingual, con un volumen medio en la boca de 1,1 ml. El mayor volumen salival se produce antes, durante y después de las comidas, alcanza su pico máximo alrededor del mediodía y disminuye de forma muy considerable por la noche, durante el sueño. Su producción está controlada por el sistema nervioso autónomo y está compuesta principalmente por agua, electrolitos esenciales, glicoproteínas, enzimas antimicrobianas y otros numerosos constituyentes como glucosa,

amilasa y tiocianato. La proteína más abundante de la saliva es la amilasa, que representa aproximadamente un 20 % de las proteínas salivales (6,7).

La saliva se compone de aproximadamente de 99 % de agua y el restante 1 % por moléculas orgánicas e inorgánicas. Esta es isotónica en las células acinares, pero se vuelve hipotónica cuando los iones de sodio y cloruro se reabsorben y pasan a través del sistema ductal (8). Esta hipotonicidad facilita la sensibilidad del gusto e hidrata diversos compuestos orgánicos, que forman una capa protectora sobre la mucosa oral. El bicarbonato resultante sirve como un agente tampón, así como el calcio y el fosfato, para neutralizar los ácidos que pueden comprometer la integridad mineral del diente (1,3).

Los factores que influyen en la remineralización de la hidroxiapatita de los dientes están íntimamente ligados al pH y a la supersaturación de iones calcio y fosfato en la saliva con respecto al diente, lo que contribuye al desarrollo de los cristales de hidroxiapatita en la fase de remineralización de los tejidos duros durante el proceso carioso (7). La concentración de bicarbonato es uno de sus principales componentes y se relaciona con el flujo salivar, ya que cualquier circunstancia que disminuya el flujo salivar tiende a acortar su capacidad *buffer* e incrementa el riesgo de caries y juega un significativo rol en la preservación y mantención de la salud oral (9).

La presencia de fluoruro en la saliva, incluso a niveles fisiológicamente bajos, es decisiva para la estabilidad de los minerales dentales. Su concentración en la saliva total se relaciona con su consumo. Es dependiente del fluoruro en el medioambiente, especialmente en el agua potable. Otras fuentes también son importantes, como dentífricos y otros productos utilizados en la prevención de caries. La presencia de iones fluoruro en la fase líquida reduce la pérdida de mineral durante una disminución de pH, ya que estos iones disminuyen la solubilidad de la hidroxiapatita dental, por lo que es más resistente a la desmineralización (7).

Otro componente muy importante durante el proceso de remineralización es el calcio. Este es un ion bicatiónico que, en la caries dental, como ya se mencionó, sirve como unión para el flúor, que actúa como reservorio remineralizante del esmalte en momentos de descenso de pH (10).

Las proteínas de la saliva están implicadas en el mantenimiento de la salud oral y en la protección de los dientes. La superficie del diente está protegida contra el desgaste continuo por una película de mucinas salivales y glicoproteínas rica en prolina. Junto a esto, estas proteínas, y en particular las estaterinas, ricas en prolina, promueven la remineralización del esmalte mediante la atracción de los iones calcio. En conclusión, la desmineralización se retardó por ciertas proteínas en conjunto con iones calcio y fosfato en la saliva (11).

En efecto, las proteínas salivales son extremadamente importantes en la homeostasis de los tejidos orales y en su protección contra agentes infecciosos. Actualmente, más de 1116 proteínas han sido identificadas; entre ellas, 914 corresponden a la parótida y 917, a las glándulas sublinguales. La saliva humana contiene varias proteínas con un peso molecular que va desde < 20 a 90 kD (12). Estas proteínas juegan un rol muy importante en la dinámica de la cavidad bucal

puesto que se les atribuyen propiedades antimicrobianas y antifúngicas, participan en la lubricación y mantenimiento de la integridad de la mucosa, contribuyen a aumentar la capacidad *buffer* y promueven la remineralización. La importancia de analizar las variaciones existentes en la composición proteica salival radica en que estas moléculas tienen un papel preponderante en el mantenimiento de la salud e integridad tanto de los tejidos dentarios como de la mucosa oral (7).

Además de las proteínas, las enzimas juegan un papel fundamental en los procesos celulares y tisulares del cuerpo humano. Existe un grupo de enzimas llamadas metaloproteinasas de la matriz (MMP), cuya función principal es la remodelación de la matriz extracelular de los diferentes tejidos, y estas se expresan tanto en procesos fisiológicos como patológicos del organismo (13).

La principal función fisiológica de estas proteasas se ha asociado con la regulación del recambio de la matriz extracelular por la degradación proteolítica directa de las proteínas que la conforman (colágeno, fibronectina y proteoglicanos), pero también se encontró que actúan como mediadores químicos, regulando la función de moléculas bioactivas, como las citoquinas y quimioquinas, e intervienen en la destrucción del tejido y en la respuesta inmune relacionada con la inflamación, y se produce un aumento drástico en la expresión y en la actividad de estas enzimas. A nivel oral, la expresión de estas proteínas puede determinarse en la saliva y el fluido gingival crevicular (13).

En otro orden de ideas, las inmunoglobulinas también constituyen parte importante de la saliva. La inmunoglobulina más abundante en esta, así como en el resto de las secreciones humanas, es la IgA secretora (IgAs) dimérica, producida por los plasmocitos localizados en las glándulas salivales. Esta forma las bases de la defensa salival específica contra la microflora oral, incluyendo el *Streptococcus mutans*.

Las inmunoglobulinas salivales pueden unirse a la película salival y se encuentran también en la biopelícula dental. En la cavidad oral las inmunoglobulinas actúan como neutralizadoras de factores microbianos y virulentos, limitando la adherencia microbiana y la aglutinación bacteriana, así como previniendo la penetración de agentes extraños en la mucosa (14). En efecto, la IgA contra las glucosiltransferasas de los *Streptococcus* pueden inhibir la síntesis de polisacáridos extracelulares y reducir la acumulación de la biopelícula.

La presencia de plasmocitos con capacidad de elaborar IgA en las glándulas salivares sugiere un mecanismo selectivo programado por linfocitos B para producir esta inmunoglobulina. Las moléculas de IgA son considerablemente más resistentes a las enzimas proteolíticas que las IgA, IgG e IgM séricas. Esta resistencia relativa hace que la IgA esté mejor adaptada a la cavidad oral y a otras membranas mucosas (15).

Entre las funciones antibacterianas de la IgA, se le atribuye la reducción de la hidrofobicidad de *S. mutans*, lo que evita su adherencia a la película salival, y se une a colonizadores tempranos por bloqueo de la interacción adhesina-receptor ante el antígeno I/II, bloqueando la unión que les permite unirse a los colonizadores tempranos; es decir, reduce la adherencia inicial a la superficie del diente. Además, interfiere en la

acumulación de biopelícula dental dependiente de sacarosa, inhibiendo la producción de glucanos mediante el bloqueo a la enzima glucosiltransferasa y a la adherencia, e inhibe la producción de ácidos y de otras actividades metabólicas (15).

El rol de la IgA en relación a la caries es controvertido, pues diversos autores (16,17) plantean que las IgA juegan un papel protector frente a las caries al encontrar niveles más altos de estas inmunoglobulinas en pacientes sin caries. Sin embargo, otros autores (18,19) han reportado índices más elevados de IgA en pacientes con caries, lo que puede explicarse, ya que, al haber mayor actividad cariogénica, se genera un aumento en la respuesta inmune (15,20).

También se ha observado que, durante el desarrollo de la caries dental, hay un aumento de los niveles de anticuerpos IgG e IgM en suero y de complejos inmunes compuestos por anticuerpos séricos y antígenos de *S. mutans* que pueden suprimir la estimulación del sistema inmune de mucosas. Esta es una posible explicación del porqué los niveles de anticuerpos IgA se deprimen tras el desarrollo de la caries dental (15,19).

CARACTERÍSTICAS SALIVALES ASOCIADAS A LA PRESENCIA DE CARIES EN SUJETOS CON DISCAPACIDAD

Autores como Ferguson (20) han comenzado a relacionar factores como la capacidad amortiguadora, el pH, el flujo salival y los niveles de compuestos inorgánicos de la saliva con los índices de caries en poblaciones pediátricas. Los primeros trabajos sobre las concentraciones de calcio y fósforo en saliva mostraron cierta correlación entre la incidencia y la susceptibilidad hacia la caries. Igualmente, las concentraciones de IgAs, lactoferrina y peroxidasa han mostrado cierta relación con la presencia de caries dental.

En el mismo orden de ideas, Tayab y cols. (1) evaluaron a 100 niños para determinar el flujo salival, el pH, la capacidad amortiguadora y los niveles de iones de sodio, potasio, calcio y fósforo en pacientes con y sin caries. Concluyeron que el flujo salival, el pH y la capacidad amortiguadora estaban disminuidos en los pacientes con caries. Por el contrario, las concentraciones de sodio, calcio y potasio se encontraron elevadas en el grupo de pacientes libres de caries.

Asimismo, ciertos investigadores han comenzado a estudiar el flujo y la composición de la saliva de pacientes con discapacidad, como Marshall y cols. (21), quienes evaluaron a 94 pacientes con autismo y concluyeron que dicha condición es un factor predisponente para el desarrollo de caries dental. Los niños autistas tienen preferencia por la alimentación blanda, lo que puede hacerlos más susceptibles a la caries dental. Junto a ello, los trastornos conductuales suelen hacer muy compleja la higiene oral y la atención odontológica de estos pacientes (22). Otro factor a considerar es el tratamiento farmacológico de los pacientes con trastorno del espectro autista, que a menudo incluye medicamentos que afectan el flujo salival, como los tratamientos para los trastornos del estado de ánimo, el déficit de atención, la agresión, la ansiedad y el insomnio, que pueden contribuir a un mayor riesgo de caries (23,24).

Blomqvist y cols. realizaron un estudio para evaluar la tasa de secreción salival en pacientes autistas y controles sanos. La tasa de secreción salival estimulada fue $1,46 \pm 0,72$ en el grupo con autismo ($n = 43$) en comparación con $2,74 \pm 1,49$ en el grupo control ($n = 55$) ($p < 0,001$). Cuando se compararon aquellos medicados con fármacos que producían hiposalivación ($n = 21$) con aquellos sin dicha medicación ($n = 22$) en el grupo con autismo, no hubo diferencias significativas con respecto a la tasa de secreción salival ($1,34 \pm 0,63$ frente a $1,58 \pm 0,80$; $p = 0,297$). Los participantes sin medicación con autismo ($n = 16$) tuvieron una tasa de secreción de saliva menor que el grupo de control ($n = 51$) ($1,5 \pm 0,7$ y $2,7 \pm 1,5$, $p = 0,048$) (25).

En relación a la microbiota oral, también se han reportado diferencias importantes en la saliva y en la placa de pacientes con autismo y grupos controles. Quiao y cols. (26) evaluaron 111 muestras de 32 niños con autismo y 27 controles, determinando diferencias estadísticamente significativas tanto en saliva como en la placa dental.

A pesar de que la mayoría de los estudios más recientes apoyan la teoría de que los pacientes dentro del espectro autista tienen índices de caries más bajos, existen algunos autores que plantean lo contrario en poblaciones específicas. Jaber (27), quien evaluó a 61 pacientes con autismo y a 61 controles en Dubái (Emiratos Árabes Unidos), llegó a la conclusión de que los niños con autismo tenían mayor prevalencia de caries, pobre higiene oral y mayor necesidad de tratamientos odontológicos. En ese mismo orden de ideas, Bhandary y cols. (28) evaluaron el pH salival, el flujo salival y la capacidad amortiguadora de 30 pacientes autistas y sus 30 hermanos sanos. Concluyeron que el pH y la capacidad amortiguadora fueron más bajas y el índice de caries más elevado en los pacientes autistas respecto a los sanos.

En contraposición, diversos autores han reportado bajos índices de caries en pacientes autistas a pesar de los condicionantes que estos pacientes presentan. DeMattei y cols. (29) realizaron un estudio para evaluar las condiciones bucales de un grupo de niños con autismo, en el que determinaron que solo el 21 % de la muestra presentó caries.

Algunos autores han comenzado a relacionar los índices de caries más bajos en los pacientes con autismo respecto a poblaciones controles con las características de la saliva. Bassoukou y cols. (30) estudiaron 25 niños autistas y 25 niños sanos, y concluyeron que no existían diferencias estadísticamente significativas en los valores de pH, en la capacidad amortiguadora, en el flujo salival y en los índices cariogénicos. Sin embargo, en este estudio no se evaluaron los niveles de iones, que en otros trabajos se han relacionado con los índices bajos de caries. Rai y cols. (22) estudiaron a 101 pacientes con autismo y 50 pacientes controles, y determinaron que no existía una diferencia estadísticamente significativa entre el pH salival y los índices de caries en ambos grupos. Sin embargo, sí observaron diferencias entre la higiene oral, que fue muy mala en los pacientes del grupo de estudio, y la concentración de antioxidantes salivales, que fue considerablemente más baja en los pacientes autistas. Kuter y cols. (31) evaluaron a 285 pacientes con autismo y 122 controles

y concluyeron que los pacientes con autismo presentaron índices de caries inferiores que los controles sanos. Por otro lado, Morales y cols. (5) y Loo y cols. (32), quienes evaluaron distintos grupos de pacientes autistas, concluyeron que estos presentan bajos índices cariogénicos y diferencias en algunos factores salivales como el fosfato, el calcio y las IgA.

CONCLUSIONES

El conocimiento claro de la composición y de la función de la saliva puede convertirse en una herramienta clave para la comprensión del riesgo de caries dental. En épocas recientes, el estudio de la saliva es cada vez más frecuente en investigaciones científicas. En los pacientes con autismo, específicamente, se han realizado diversos ensayos en los que se han observado diferencias en los índices de caries respecto a poblaciones controles. La explicación puede hallarse en las diferencias significativas en los componentes salivales de los pacientes con autismo.

CORRESPONDENCIA:

Mariana Morales-Chávez
Universidad Central de Venezuela
Av. Los Ilustres, Ciudad Universitaria
1051 Los Chaguaramos
Caracas, Venezuela
e-mail: macamocha@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Tayab T, Rai K, Kumari AV. Evaluating the physicochemical properties and inorganic elements of saliva in caries-free and caries-active children. An in vivo study. *Eur J Paediatr Dent* 2012;13(2):107-12.
2. Scarano E, Fiorita A, Picciotti PM, Passali GC, Caló L, Cabras T, et al. Proteomics of Saliva: personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2010;30:125-30.
3. Martins C, Buczynski AK, Maia LC, Siqueira WL, de Araujo Castro GFB. Salivary proteins as a biomarker for dental caries-a systematic review. *J Dent* 2013;41(1):2-8.
4. Diab HM, Motlaq SS, Alsharare A, Alshammery A, Alshammery N, Khawja SG, et al. Comparison of gingival health and salivary parameters among autistic and non-autistic school children in Riyadh. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016;10(10):ZC110.
5. Morales-Chávez MC, Villarreal-Dorrego M, Salas V. Salivary Factors Related to Caries in Children with Autism. *J Clin Pediatric Dentistry* 2019;43(1):1-5.
6. Dawes C, Wong DTW. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. *J Dental Research* 2019;98(2):133-41.
7. Hernández AA, Aránzazu GC. Características y propiedades físico-químicas de la saliva: una revisión. *Ustasalud* 2012;11(2):101-11.
8. Ahmadi Motamayel F, Davoodi P, Dalband M, Hendi SS. Saliva as a Mirror of the Body Health. *DJH* 2010;1(2):1-15.
9. Barrios CE, Vila VG, Martínez SE, Tutuy AJE. pH Salival como factor asociado a la caries dental. *Revista de la Facultad de Odontología* 2018;10(1):13-9.
10. Huq NL, DeAngelis A, Rahim ZH, Ung M, Lucas J, Cross KJ, et al. Whole and parotid saliva - Protein profiles as separated on 5-20 % SDS-polyacrylamide gradient gel electrophoresis and using MALDI-TOF mass spectrometry. *Ann Dent Univ Malaya* 2004;11(1):24-9.
11. Van Nieuw Amerongen A, Bolscher JG, Veerman EC. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 2004;38(3):247-53.

12. Díaz Caballero AJ, Méndez Cuadro D, Martínez Serrano ER, Orozco Páez J, Velásquez Martínez MR. Metaloproteinasas de la matriz en Odontología y sus consideraciones desde el campo de la química computacional. *Rev Cubana Estomatol* 2014;51(1):1-5.
13. Lenander-Lumikari M, Loimaranta V. Saliva and dental caries. *ADV Dent Res* 2000;14(1):40-7.
14. Ranadheer E, Nayak UA, Reddy NV, Rao VA. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2011;29:106112.
15. Castro RJ, Herrera R, Giacaman RA. Salivary protein characteristics from saliva of carious lesion-free and high caries adults. *Acta Odontol Latinoam* 2016;29(2):178-85.
16. Badabaan GM, Arafa AA. The relationship between salivary IgA level and dental caries in healthy school-aged children in Makkah Al-Mukarramah. *Int J Health Sci Res* 2017;7(6):125-34.
17. Cogulu D, Sabah E, Kutukculer N, Ozkinay F. Evaluation of the relationship between caries indices and salivary secretory IgA, salivary pH, buffering capacity and flow rate in children with Down's syndrome. *Arch Oral Biol* 2006;51(1):23-8.
18. Ranadheer E, Nayak UA, Reddy NV, Rao VA. The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2011;29(2):106-12.
19. Chamorro-Jiménez AL, Ospina-Cataño A, Arango-Rincón C, Martínez-Delgado CM. Acción de la inmunoglobulina A secretora en el proceso de adherencia del *Streptococcus mutans* al diente humano. *CES odontol* 2013;26(2):76-106.
20. Ferguson DB. Saliva as Diagnostic Fluid. *Acta Stomatol Croat* 2009;43(2):77-82.
21. Marshall J, Sheller B, Mancl L. Caries-risk assessment and caries status of children with autism. *Pediatr Dent* 2010;32(1):69-75.
22. Rai K, Hegde AM, Jose N. Salivary antioxidants and oral health in children with autism. *Arch Oral Biol* 2012;57(8): 1116-20.
23. Hsia Y, Wong AY, Murphy DG, Simonoff E, Buitelaar JK, Wong IC. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology* 2014;231:999-1009.
24. Teoh L, Moses G, McCullough MJ. A review and guide to drug-associated oral adverse effects-Dental, salivary and neurosensory reactions. Part 1. *J Oral Pathology & Medicine* 2019. DOI: 10.1111/jop.12911
25. Blomqvist MY, Bejerot S, Dahllöf G. A cross-sectional study on oral health and dental care in intellectually able adults with autism spectrum disorder. *BMC Oral Health* 2015;15:1-8.
26. Qiao Y, Wu M, Feng Y, Zhou Z, Chen L, Chen F. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Sci Rep* 2018;8(1):1597.
27. Jaber MA. Dental caries experience, oral health status and treatment needs of dental patients with autism. *J Appl Oral Sci* 2011;19(3):212-7.
28. Bhandary S, Hari N. Salivary biomarker levels and oral health status of children with autistic spectrum disorders: a comparative study. *Eur Arch Paediatr Dent* 2017;18(2):91-6.
29. DeMatte R, Cuvo A, Maurizio S. Oral caries assessment of children with Autism Spectrum Disorder. *J Dent Hyg* 2007;81(3):1-11.
30. Bassoukou IH, Nicolau J, Dos Santos MT. Saliva flow rate, buffer capacity, and pH of autistic individuals. *Clin Oral Invest* 2009;13:23-7.
31. Kuter B, Guler N. Caries experience, oral disorders, oral hygiene practices and socio-demographic characteristics of autistic children. *Eur J Paediatric Dentistry* 2019;20(3):237-41.
32. Loo CY, Graham RM, Hughes CV. The caries experience and behavior of dental patients with autism spectrum disorder. *JADA* 2008;139(11):1518-24.

Review

The role of saliva in caries risk among autistic pediatric patients. Literature review

MARIANA MORALES-CHÁVEZ

Pediatric Dentist. Special Patients. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela

ABSTRACT

A literature review was performed in order to assess the role of saliva in relation to caries risk in pediatric patients with autism. There is increased interest in saliva as a risk evaluation method mainly because the method of collection is non-invasive, and it can provide large amounts of information regarding many diseases. It can also be an important key for determining a patient's caries risk. Daily secretion ranges from 500 to 1500mL in a child and it is secreted by many glands. Saliva has multiple functions

RESUMEN

Con el objetivo de conocer el rol de la saliva en relación al riesgo de caries en pacientes pediátricos con autismo, se realizó una revisión de la literatura. La saliva ha cobrado un gran interés como método de evaluación de riesgo, principalmente porque su método de obtención no es invasivo y puede otorgar gran cantidad de información respecto a muchas enfermedades y también puede ser una clave importante para determinar el riesgo de caries de un paciente. La secreción diaria oscila entre 500 y 1500 ml en un niño, y es segregada por múltiples

such as lubrication, buffering, maintenance of mucous membranes and dental structures, tasting and swallowing. Different proteins, immunoglobulins and ions are part of this essential fluid, and they play different roles in the protection of teeth against caries, either by a remineralization process or by neutralizing bacteria.

In the case of patients with autism, their saliva is being used more and more frequently to determine differences with control groups, which could be used as a tool for the prevention of dental caries.

KEYWORDS: Saliva. Dental caries. Autism. Proteins. Ions. Immunoglobulins.

INTRODUCTION

There is currently renewed interest in the potential role of saliva, and it has been the focus of several investigations to obtain evidence on the possible benefits with regard to caries prevention (1). The most important advantage of collecting saliva is that it is collected through non-invasive methods and, in addition, it is easily accessible (2).

Saliva is a clear liquid, slightly acidic with a pH between 6 and 7. It contains a number of inorganic and organic constituents that are important for oral health. All saliva is a mixture of secretions from the major and minor glands and the gingival crevicular fluid, which contains desquamated cells of the oral mucosa, bacteria and food remnants (3).

The main role of saliva is the protection and maintenance of the integrity of the upper part of the mucosal membrane of the digestive tract by means of important functions such as lubrication, buffering, rinsing and clearance, in addition to the repair of the mucosa and tooth structures, antibacterial and antiviral activity, as well as taste and digestion (2).

With regard to autistic patients, the literature has reported certain differences that can arise in some of the salivary components in these individuals that can have direct repercussions on their caries risk, such as pH, salivary flow, buffer capacity, inorganic elements or proteins (4,5). The aim of this study was to carry out a review of the literature in order to determine the role played by saliva in caries risk in pediatric patients with autism.

MATERIALS AND METHODS

In order to carry out this literature review on the role of saliva in the caries risk of patients with autism, an electronic search was necessary using the PubMed and Google Scholar search engines with the keywords "saliva and caries and autism". Initially 7 results were obtained in PubMed and 773 in Google Scholar, from which those falling between 2000 and 2019 were chosen by means of reading the abstracts and keywords, in order to reduce the results. In this group, all the articles that did not specifically discuss saliva or those that did not have the complete abstract or article were excluded

glándulas. La saliva tiene múltiples funciones, como la lubricación, la capacidad amortiguadora, el mantenimiento de las mucosas y de las estructuras dentales y el gusto y la deglución. Diversas proteínas, inmunoglobulinas e iones forman parte de este fluido vital y juegan diferentes roles en la protección del diente contra la caries, ya sea en el proceso de remineralización o en la neutralización bacteriana.

En el caso de los pacientes con autismo, la saliva está utilizándose cada vez con más frecuencia para determinar diferencias con poblaciones controles, lo que puede convertirse en una herramienta para la prevención de la caries dental.

PALABRAS CLAVE: Saliva. Caries dental. Autismo. Proteínas. Iones. Inmunoglobulinas.

ed together with those where the original language was not specified. Finally, a total of 32 articles were obtained. Despite setting the initial search for the previous 10 years, it was necessary to include specific articles with important contributions and that mainly defined each of the techniques.

ROLE OF SALIVA IN CARIES RISK

Daily secretion varies between 500 and 1500 ml in a child, and it is produced by the parotid, submandibular and sublingual glands, and the average volume in the mouth is 1,1 ml. The greatest volume of saliva is produced before, during and after meals, reaching a maximum peak at around midday and lowering considerably at night during sleep. Production is controlled by the autonomic nervous system and it is made up principally of water, essential electrolytes, glycoproteins, antimicrobial enzymes and other numerous components such as glucose, amylase and thiocyanate. The most abundant protein in saliva is amylase that represents approximately 20 % of salivary proteins (6,7).

Saliva is made up of approximately 99 % water and the remaining 1 % are organic and inorganic molecules. It is isotonic in the acinar cells, but it becomes hypotonic when sodium and chlorine ions are resorbed, passing through the duct system (8). This hypotonicity facilitates taste sensitivity and it hydrates various organic composites to form a protective layer over the oral mucosa. The resulting bicarbonate serves as a tampon agent, as well as the calcium and phosphate, for neutralizing acids that may compromise the mineral integrity of the tooth (1,3).

The factors that influence the remineralization of dental hydroxyapatite are closely linked to pH and to the supersaturation of calcium ions and phosphate in saliva with regard to the tooth. This contributes to the development of hydroxyapatite crystals in the remineralization phase of the hard tissues during the carious process (7). Bicarbonate concentration is one of the principal components and related to salivary flow. Any situation that reduces salivary flow will tend to reduce buffering capacity and increase the risk of caries, and saliva therefore plays a significant role in the preservation and maintenance of oral health (9).

The presence of fluoride in saliva, even at physiologically low levels, is decisive for stabilizing tooth minerals. The concentration in total saliva is related to consumption. It depends on fluoride in the environment especially on drinking water. Other sources are also important, such as toothpaste and other products used for preventing caries. The presence of fluoride ions in the liquid phase reduces the loss of minerals during the reduction of pH, as these ions reduce the solubility of dental hydroxyapatite, making it therefore more resistant to demineralization (7).

Another component that is very important during the remineralization process is calcium. This is a bicationic ion that in dental caries, as previously mentioned, serves to bond fluoride and that acts as a remineralizing reservoir of the enamel when pH drops (10).

Proteins in the saliva are involved in maintaining oral health and in protecting teeth. The tooth surface is continuously protected against wear by a film of salivary mucins and proline-rich glycoproteins. In addition, these proteins and in particular the proline-rich statherin, promote remineralization of the enamel by attracting calcium ions. In conclusion, demineralization is delayed by certain proteins in conjunction with calcium and phosphate ions in the saliva (11).

Salivary proteins are extremely important for the homeostasis of oral tissues and for the protection of these against infectious agents. Currently 1116 proteins have been identified and of these 914 correspond to the parotid and 917 to sublingual glands. Human saliva contains various proteins and their molecular weight goes from < 20 to 90 kD (12). These proteins play a very important role in the dynamics of the oral cavity, since they have been attributed with antimicrobial and antifungal properties, and they participate in the lubrication and maintenance of mucosa integrity. They also contribute to increasing buffer capacity and encourage remineralization. The importance of analyzing the variations that exist in the composition of salivary protein lies in that these molecules play a preponderant role in the maintenance of health and the integrity of both tooth tissue and the oral mucosa (7).

In addition to proteins, enzymes play a fundamental role in the cell and tissue processes of the human body. There is a group of enzymes called matrix metalloproteinases (MMPs). Their main role is the remodeling of the extracellular matrix of the different tissues and these are expressed in both physiological as well as pathological processes of the organism (13).

The main physiological function of these proteases has been associated with the regulation and replacement of the extracellular matrix due to direct proteolytic degradation of the proteins forming it (collagen, fibronectin and proteoglycans), but they have also been found to act as chemical mediators, regulating the function of bioactive molecules such as cytokines and chemokines, and they intervene in the destruction of tissue and the immune response related with inflammation, leading to a destruction of tissue and the immune response related to inflammation, leading to a drastic increase in the expression and activity of these enzymes. The expression of these proteins in the mouth can be determined in the saliva and in crevicular gingival fluid (13).

In another order of ideas, immunoglobulin also forms an important part of saliva. The immunoglobulin that is most abundant in saliva, as well as in the remaining human secretions, is dimeric secretory IgA (sigA) that is produced by the plasmocytes located in the salivary glands. The former forms the basis of specific salivary defense against oral microflora including *Streptococcus mutans*.

Salivary immunoglobins may bind to salivary film and they are also found in the dental biofilm. In the oral cavity the immunoglobulins act as neutralizers of microbial and virulence factors, limiting microbial adherence and through bacterial agglutination, as well as preventing the penetration of foreign agents in the mucosa (14). Indeed, sigA against the glycosyltransferases of *Streptococcus* can inhibit the synthesis of extracellular polysaccharides and reduce the accumulation of biofilm.

The presence of plasmocytes with the capacity of making sigA in the salivary glands suggests a selective mechanism programmed by B lymphocytes for making this immunoglobulin. The sigA molecules are considerably more resistant to proteolytic enzymes than serum IgA IgG and IgM. This relative resistance means that sigA is better adapted to the oral cavity and to other mucous membranes (15).

In addition to the antibacterial function of sigA, it is credited with the reduction of *S. mutans* hydrophobicity preventing its adherence to the salivary film. It binds to early colonizers by blocking adhesive-receptor interaction, before the Antigen I/II, and blocking the attachment that allows them to bind to the early colonizers. In other words, it reduces the initial adherence to the tooth surface. In addition, it interferes with the accumulation of sucrose dependent dental biofilm and inhibits the production of glucans by blocking the glucosyltransferase enzyme and its adherence, inhibiting the production of acids and other metabolic activities (15).

The role of sigA in relation to caries is controversial, as various authors (16,17) have suggested that sigA play a protective role against caries as higher levels of these immunoglobulins have been found in caries-free patients. However, other authors (18,19) have reported higher rates of sigA in patients with caries, which can be explained as an immune response is generated as a result of greater cariogenic activity (15,20).

It has also been observed that during the development of dental caries, there is an increase in the levels of serum IgG and IgM antibodies and of immune complexes made up of serum antibodies, and antigens of *S. mutans* that may suppress the stimulation of the mucosal immune system, with this being a possible explanation for decreased levels of IgA antibodies after the development of caries (15,19).

SALIVARY CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH THE PRESENCE OF CARIES IN SUBJECTS WITH DISABILITIES

Authors such as Ferguson (20) started to relate factors such as buffering capacity of pH, salivary flow and inorgan-

ic component levels in saliva with caries index in pediatric populations. The first studies on calcium and phosphate concentrations in saliva showed a certain correlation between incidence and caries. Likewise, the concentrations of sigA , lactoferrin and peroxidase have shown a certain relationship with the presence of dental caries.

In the same order of ideas, Tayab et al. (1) evaluated 100 children in order to determine salivary flow, pH, buffering capacity and levels of sodium ions, potassium, calcium and phosphate in patients with or without caries. They concluded that salivary flow, pH and buffering capacity were lower in patients with caries. In contrast, the concentrations of sodium, calcium and potassium were found to be high in the caries-free groups of patients.

Likewise, certain researchers have started to study salivary flow and composition in patients with disabilities such as Marshall et al. (21) who evaluated 94 patients with autism concluding that this condition is a predisposing factor for developing tooth decay. Autistic children have a preference for soft food, which can make them more susceptible to dental caries. In addition, behavioral disorders tend to make oral hygiene and dental visits very complex (22). Another factor that should be taken into account is the pharmacological treatment of these patients with autistic spectrum disorder that often includes drugs that affect salivary flow, such as treatment for mood disorders, attention deficit disorder, aggression, anxiety and insomnia, which can contribute to a greater risk of caries (23,24).

Blomqvist et al carried out a study to evaluate the level of salivary secretion in autistic patients and healthy controls. The level of stimulated salivary secretion was 1.46 ± 0.72 in a group with autism ($n = 43$) compared with 2.74 ± 1.49 in the control group ($n = 55$) ($p < 0.001$). When those who had received medication with drugs leading to hyposalivation ($n = 21$) were compared with those without such medication ($n = 22$) in the autism group, there were no significant differences with regard to the rate of salivary secretion (1.34 ± 0.63 as opposed to 1.58 ± 0.80 ; $p = 0.297$). The un-medicated participants with ASD ($n = 16$) had a lower rate of salivary secretion than the control group ($n = 51$) (1.5 ± 0.7 and 2.7 ± 1.5 , $p = 0.048$) (25).

With regard to oral microbiota, important differences have also been reported in the saliva and plaque of patients with autism when compared to the control groups. Quiao et al. (26) evaluated 111 samples from 32 children with autism and 27 controls, observing statistically significant differences in both saliva and dental plaque.

Despite the fact that the most recent studies support the theory that ASD patients have lower caries indexes, there are some authors that claim the opposite for specific populations.

Jaber (27), who evaluated 61 patients with autism and 61 controls in Dubai, (United Arab Emirates) reached the conclusion that children with autism had a greater prevalence of caries, poor oral hygiene and a greater necessity for dental treatment. In the same order of ideas, Bhandary et al. (28) evaluated salivary pH, salivary flow and the buffering capacity of 30 autistic patients and 30 healthy siblings. They concluded that pH and buffering capacity were lower and caries index higher in the autistic patients compared with the healthy ones.

In contrast, various authors have reported lower rates of caries in autistic patients despite the conditioning factors of these patients. DeMattei et al. (29) carried out a study in order to evaluate the oral status of a group of children with autism in which it was determined that only 21 % of the sample had caries.

Some authors have started to relate lower caries rates in patients with autism when compared to control populations, with saliva characteristics. Bassoukou et al. (30) studied 25 autistic children and 25 healthy children, concluding that there were no statistically significant differences among pH values, buffer capacity, and saliva flow and cariogenic rates. However, in this last study, the levels of ions that in other studies have been related with low caries rates were not evaluated. Rai et al. (22) studied 101 patients with autism and 50 control patients, determining that there was no statistically significant difference between salivary pH and dental caries status in either group. However, they did observe differences between oral hygiene, which was very poor in the patients in the study group, and salivary antioxidant concentration that was considerably lower in the autistic patients. Kuter et al. (31) evaluated 285 patients with autism and 122 control patients. They concluded that the patients with autism had lower caries rates than the healthy controls. By comparison, Morales et al.(5) and Loo et al. (32), who evaluated different groups of autistic patients concluded that the former had lower cariogenic rates and that there were differences in some salivary factors such as phosphate, calcium and IgA concentrations.

CONCLUSIONS

Having a clear knowledge of the composition and function of saliva could be key for understanding caries risk. Studying saliva has recently become increasingly common in scientific research. Specifically, in patients with autism, various studies have shown differences in caries rates compared with the control populations, and the explanation can be found in the significant differences in the salivary components of the patients with autism.