



LAS MUCINAS SALIVALES COMO FACTORES PROTECTORES NO INMUNOLÓGICOS ASOCIADAS A LA CARIES Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Guerrero, A, Matíz, J, Reategui, J, Vanegas, P¹
Pinzón, J²
Malaver, P³

RESUMEN

OBJETIVO: Establecer la asociación entre las mucinas salivales y la aparición de la caries y enfermedad periodontal a través de una revisión sistemática. **MÉTODO:** Se realizó una revisión sistemática de evidencia científica. La búsqueda de artículos científicos en las bases de datos y revistas indexadas durante el período 2002-2012. **RESULTADOS:** Fueron consultados un total de 454 artículos, de los cuales se eliminaron 404 por título y abstract. De los 50 elegidos 34 fueron ubicados en PUBMED y 16 en EBSCO. Al analizar el contenido y la pertinencia de los estudios para dar respuesta a los objetivos planteados, se eliminaron 12 por no contener las palabras clave en el título o en el resumen, 8 más fueron excluidos por que los resultados no responden la pregunta de investigación de la presente investigación. De los 30 potencialmente elegibles se eliminaron 14 por que el contenido no contemplaba los criterios de inclusión de la investigación. Finalmente la extracción de datos se realizó de 16 artículos, a los cuales se les evaluó el rigor metodológico con las plantillas ACFO. **CONCLUSIÓN:** En esta revisión sistemática no se encontró asociación entre los polimorfismos genéticos y la presencia de caries y enfermedad periodontal. En Colombia no hay estudios que hagan asociación entre polimorfismos genéticos y la presencia de caries y enfermedad periodontal.

PALABRAS CLAVE: mucinas, polimorfismos, mucinas MG1, MG2, mucinas salivares.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To establish the association between salivary mucins and the occurrence of caries and periodontal disease through a Systematic Review. **METHODS:** We conducted a systematic review of scientific evidence. The search for scientific articles in the databases PUBMED and EBSCO and index journals during a period 2000 to 2012. **RESULTS:** There were viewed a total of 454 articles, of which 404 were eliminated by title and abstract. Of the 50 elected, 34 were located in PUBMED and 16 in EBSCO. In analyzing the content and relevance of studies to meet the proposed objectives, 12 were eliminated for not containing the key words in the title or abstract, 8 more were excluded because the results do not answer the research question in this investigation. Of the 30 potentially eligible were eliminated 14 because the content did not contemplate the inclusion criteria for research. Finally, data extraction was performed of 16 items, which were assessed methodological rigor with templates ACFO. **CONCLUSION:** In this systematic review not found association between genetic polymorphisms and the presence of caries and periodontal disease. In Colombia there are no studies that make association between genetic polymorphisms and the presence of caries and periodontal disease.

PALABRAS CLAVE: Mucins, Polymorphisms, Mucin MG1 MG2, Salivary Mucins

KEY WORDS: mucinas, polimorfismos, mucinas MG1, MG2, mucinas salivares

¹ Investigadores. Estudiantes pregrado

² Asesor Científico

³ Asesora Metodológica.

INTRODUCCIÓN

La caries dental y la enfermedad periodontal son consideradas como las enfermedades orales con mayor prevalencia a nivel mundial.(1) En la actualidad, éstas varían de una región a otra y su aparición está fuertemente asociada con factores socioculturales, económicos y del ambiente.(2) La alteración de la salud bucal repercute en el bienestar, funcionamiento y calidad de vida de las personas. Por esta razón se han hecho necesario diseñar e implementar estudios y estrategias efectivas de promoción de la salud oral y prevención de estas enfermedades.

El Ministerio de Salud en 1999, estableció que el 95% de la población colombiana de más de 20 años presentaba historia de caries dental.(3) La situación de la caries es similar para los países latinoamericanos. En Perú para el año 2000 el índice de caries en población adolescente de 12 años fue 5.6%, valor que es superior a la meta propuesta por la Organización Mundial de la Salud para el mismo año (4). Por otra parte en Estados Unidos disminuyó(4,5), la caries afectaba a 78% de los adolescentes de 17 años de edad en el año 2001(6). Según la literatura, esta reducción en los índices se debe a la eficacia de las campañas de salud oral que han estado dirigidas en su mayoría a la población infantil.

Estos datos son similares a los encontrados para Colombia en el tercer estudio de salud bucal, en donde la

población adolescente entre los 15 y 19 años presentó un índice COP de 5.4%, pero a los 12 años fue de 2.3%.(7); de igual manera reconociendo que las enfermedades periodontales constituyen un problema de salud pública que varía entre grupos humanos, se plantea que sólo un porcentaje de la población adulta tiene periodontitis severa (5-15%); que no todas las gingivitis progresan a periodontitis, pero que todas las periodontitis se inician con una gingivitis; y que la mayor destrucción periodontal observada en las personas de mayor edad es reflejo de la acumulación del daño ocurrido a través de la vida más que producto de alguna condición específicamente relacionada con la edad (8).

Tanto en la niñez como en la adolescencia es muy importante actuar en contra de la caries, porque los períodos de ataque agudo de la misma se encuentran entre los 4 hasta los 8 años en la dentición primaria y entre los 11 y 19 años en la dentición permanente. Cuando se produce la desmineralización del esmalte la caries comienza su avance hacia la pulpa. Al llegar a la dentina su avance es más rápido y su expansión mayor dentro de la cámara pulpar. Con el paso del tiempo y si esta infección llega a ser crónica puede llegar a producir un absceso o fístula (9).

De otra parte, ciertas bacterias provenientes de la placa subgingival tienen un importante papel en el comienzo y posterior desarrollo de la periodontitis participando, en la formación de la bolsa periodontal con destrucción del tejido

conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de un mecanismo inmunopatogénico; que al actuar sobre el tejido conectivo, las bacterias provocan una serie de reacciones inflamatorias e inmunológicas en el hospedador que se traducen en un acúmulo de células asociadas a la activación de los procesos de destrucción periodontal.(10)

Por esta razón la saliva cuenta entre sus componentes glicoproteínas tipo mucina, que le confieren a la saliva propiedades, tales como viscosidad, lubricación y elasticidad; lo que la convierte en una barrera de protección ante dichas enfermedades; las propiedades reológicas de las mucinas de alto peso molecular como la MG1, hace que se adhieran a las superficies protegiéndolas mientras que las mucinas de bajo peso molecular como MG2, ejercen sus funciones en solución a través de la interacción con los microorganismos.(11)

La ciencia ha avanzado enormemente en los últimos años, en la actualidad se dispone de grandes conocimientos respecto a la composición salivar, capacidad buffer y su función como agente protector; así por ejemplo las mucinas participan en los mecanismos de prevención de la caries. Existe asociación entre los niveles de MG2 en la saliva y la incidencia de caries, y los individuos en los que predomina la forma MG1 son más susceptibles a la formación de caries que los individuos con predominio de MG2.(12)

La saliva cuenta con una proteasa con actividad óptima a un pH 7.0 - 7.4, capaz

de degradar la mucina MG1 de alto peso molecular a mucina MG2 de bajo peso molecular. Esta se adhiere a la mucosa bucal e interactúa con otras moléculas formando una matriz que recluta otras proteínas protectoras como la IgA, la lactoferrina y la lisozima. Los datos obtenidos de la saliva producida por la glándula submandibular de individuos con distinta susceptibilidad a la aparición de caries indican que la actividad de la proteasa es 3,8 veces mayor en los individuos menos propensos a las caries y que la MG1 de dichos individuos es más susceptible a la acción de la proteasa.(13)

A pesar de los grandes avances en campañas de prevención oral a nivel mundial la caries y la enfermedad periodontal siguen afectando aún y en gran medida a las poblaciones, por lo cual es importante realizar un estudio de alternativas en donde el control de estas enfermedades sea posible, evaluando las concentraciones de mucinas MG1 Y MG2 en la población, con lo cual se podrá dar un diagnóstico y detección temprana de factores de riesgo que puedan desencadenar en problemas de caries y enfermedad periodontal.

El objetivo de la investigación fue establecer la asociación entre las mucinas salivas y la aparición de la caries y enfermedad periodontal a través de una revisión sistemática.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática cuyo objeto de estudio fue la relación de las

mucinas salivales MG1 y MG2 con la historia de caries y enfermedad periodontal.

Estrategia de búsqueda de la evidencia

Se realizó la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos indexadas y revistas odontológicas colombianas e internacionales durante el período 2002-2012.

Descriptores de búsqueda

Se identificaron las palabras y frases clave o descriptores, dentro de las cuales se encuentra, MUCIN POLYMORPHISM, MUCIN /PERIODONTAL DISEASE, MUCIN and DENTAL CARIES, MUCIN MG1 Y MG2, PROTECTION DENTAL CARIES, MUCIN MG1 Y MG2, PROTECTION PERIODONTAL DISEASE y SALIVARY MUCIN. En el título, los artículos que la incluían fueron analizados con el abstract, aquí fueron eliminados los que cumplieron los criterios de inclusión, (revisiones sistemáticas, experimentales, descriptivos, entre el 2002 y 2012). Así mismo, fueron excluidos los artículos con bajo rigor metodológico.

Bases de datos

Las bases de datos de información biomédica consultadas entre enero de 2012 y abril de 2012. fueron:

- MEDLINE
- LILACS
- PUBMED
- COCHRANE
- EBSCO

Unidades de análisis

- polimorfismos de mucina que han sido asociados con la aparición de la caries y enfermedad periodontal.
- el nivel de concentración de las mucinas salivales MG1 y MG2 que se ha asociado con la caries y la enfermedad periodontal.
- mecanismos a través de los cuales se pueden modificar la concentración de mucinas salivales MG1 Y MG2.

Extracción de datos, registro y análisis de la evidencia

Luego de definir la metodología para la búsqueda y selección de la información, ésta se registró en matrices bibliográficas teniendo en cuenta las unidades de análisis establecidas en este proyecto, se incluyeron datos como el año de publicación, título del artículo, autor, objeto de estudio, metodología, resultados y conclusiones.

Finalmente la información fue analizada, según las unidades de análisis resaltando los avances y aportes más significativos en cuanto a los polimorfismos de las mucinas salivares y su relación con enfermedades como la caries dental y la enfermedad periodontal.

RESULTADOS

Fueron consultados un total de 454 artículos, de los cuales se eliminaron 404 por título y abstract. De los 50 elegidos 34

fueron encontrados enPUBMED y 16 en EBSCO. (Figura 1)

Al analizar el contenido y la pertinencia de los estudios para dar respuesta a los objetivos planteados, se eliminaron12 por no contener las palabras clave en el titulo o en el resumen, 8 más fueron excluidos por que los resultados no responden la pregunta de investigación de la presente

investigación. De los 30 potencialmente elegibles se eliminaron 14 por que el contenido no contemplaba los criterios de inclusión de la investigación. (Tabla 1)

Finalmentela extracción de datos se realizó de 16 artículos, a los cuales se les evaluó el rigor metodológico con las plantillas ACFO. (Tabla 2)

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE BÚSQUEDA

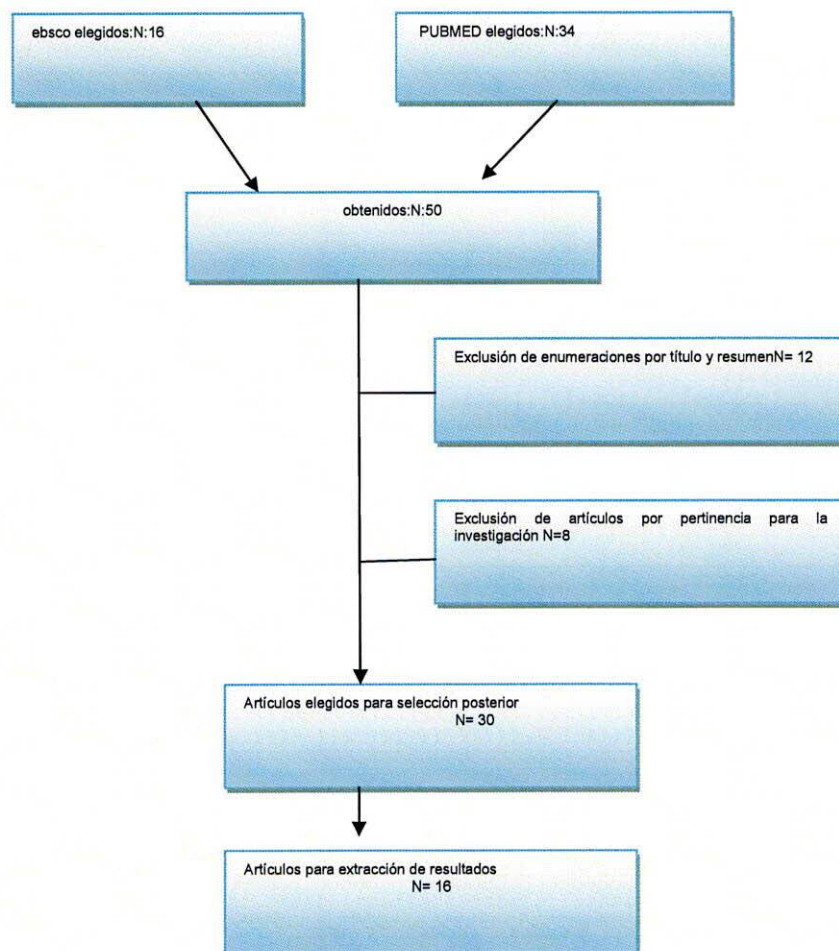


Tabla No. 1. Artículos eliminados

ARTICULO	TIPO DE ESTUDIO	MOTIVO DE ELIMINACIÓN
Anti-HIV-1 activity of salivary MUC5B and MUC7 mucins from HIV patients with different CD4 counts	análisis de laboratorio	el tipo de población
Antimicrobial peptide MUC7 12-mer activates calcium/calcineurin pathway in <i>Candida albicans</i>	análisis de laboratorio	enfermedad sistémica que afecta el microambiente bucal
Design of a randomized controlled double-blind crossover clinical trial to assess the effects of saliva substitutes on bovine enamel and dentin in situ	ensayo clínico controlado randomizado doble ciego	por no ser en humanos
Antimicrobial peptide MUC7 12-mer activates calcium/calcineurin pathway in <i>Candida albicans</i>	análisis de laboratorio	enfermedad sistémica que afecta el microambiente bucal
Correlation of serum and salivary CA15-3 levels in patients with breast cancer	análisis de laboratorio	enfermedad sistémica cuyo tratamiento afecta el microambiente bucal
Salivary mucins inhibit antibacterial activity of the cathelicidin-derived LL-37 peptide but not the cationic steroid CSA-13	análisis de laboratorio	no responde a la pregunta de esta investigación
Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials	análisis de laboratorio	no responde a la pregunta de esta investigación
The role of crude human saliva and purified salivary MUC5B and MUC7 mucins in the inhibition of Human Immunodeficiency Virus type 1 in an inhibition assay	análisis de laboratorio	enfermedad sistémica cuyo tratamiento afecta el microambiente bucal
Functional Analysis of Human MUC7 Mucin	análisis de	no responde a la

Gene 5_-Flanking Region in Lung Epithelial Cells	laboratorio	pregunta de esta investigación
Modulation of MUC7 Mucin Expression by Exogenous Factors in Airway Cells <i>In Vitro</i> and <i>In Vivo</i>	in vitro e in vivo	no responde a la pregunta de esta investigación
Human Carcinoma-Associated and Salivary Mucins Detected by Anti-bovine Submaxillary Mucin Antibodies	ensayo clinic	por no ser en humanos
Human Salivary Mucin MUC7 12-Mer-L and 12-Mer-D Peptides: Antifungal Activity in Saliva, Enhancement of Activity with Protease Inhibitor Cocktail or EDTA, and Cytotoxicity to Human Cells	ensayo clinic	no responde a la pregunta de esta investigación. Relacionado con hongos
Mucin expression in pleomorphic adenoma of salivary gland: a potential role for MUC1 as a marker to predict recurrence	observacional análisis de laboratorio	no responde a la pregunta de esta investigación
In vitro synergic antifungal effect of MUC7 12-mer with histatin-5 12-mer or miconazole	in vitro	tratamiento antifungico

Tabla No. 2. Artículos seleccionados

ARTICULO	TIPO DE ESTUDIO	NUMERO DE PACIENTES	NIVEL DE EVIDENCIA
"H Aoki, Y Imamura, K Ouryouji, H Miyazawa, P Wang. Genetic polymorphism of the salivary mucin gene	In vitro	162 pacientes	2++
G Gomes, M Assis, J Fonseca, et al. Genetic polymorphism of MUC7 in individuals with aggressive or chronic periodontitis. Journal of Oral Science. 2011;53(4):445-449.	Transversal	177 pacientes	2++
C Dinella A Recchia, S Vicenzi, H Tuorila, E Monteleone. Temporary Modification of Salivary Protein Profile and Individual Responses to Repeated Phenolic Astringent Stimuli. Chem. Senses. 2010. 35: 75–85.	Experimental	77 pacientes	2++
M Kesimer, M Kiliç, R Mehrotra, D Thornton, J Sheehan. Identification of salivary mucin MUC7 binding proteins from Streptococcus gordonii. BMC Microbiology 2009, 9:163	In vitro	1 paciente	2+
C Wickström, MC Herzberg, D Beighton, G	In vitro	No determinado	2+

Svensäter. Proteolytic degradation of human salivary MUC5B by dental biofilms. Microbiology 2009;155:2866–2872.			
C Wickström, IR Hamilton, G Svensäter. Differential metabolic activity by dental plaque bacteria in association with two preparations of MUC5B mucins in solution and in biofilms. Microbiology. 2009;155: 53–60	In vitro	8 pacientes	2+
NG Karlson, K Thomsson. Salivary MUC7 is a major carrier of blood group I type O-linked oligosaccharides serving as the scaffold for sialyl Lewis x. Glycobiology. 2009;19(3): 288–300.	In vitro	29 ejemplares	2+
KA Thomsson, BL Shulz, NH Packer, NG Karlson. MUC5B glycosylation in human saliva reflects blood group and secretor status. Glycobiology. 2005;15(8):791–804.	In vitro	29 pacientes	2+
ECI Veerman, PAM Van den Keijbus, et al. Distinct localization of MUC5B glycoforms in the human salivary glands. Glycobiology. 2003; 13(5):363-366.	In vitro	5 Pacientes	2+
M Piludu, SA Rayment, et al. Electron Microscopic Immunogold Localization of Salivary Mucins MG1 and MG2 in Human Submandibular and Sublingual Glands. J Histochem Cytochem 2003 51: 69-79.	In vitro	8 pacientes	2+
BDE Raynal, TE Hardingham, DJ Thornton, JK Sheehan. Concentrated solutions of salivary MUC5B mucin do not replicate the gel-forming properties of saliva. Biochem J. 2002;362: 289-296.	In vitro	No determinado	2-
B Liu, SA Rayment, et al. Interaction of human salivary mucin MG2, its recombinant N-terminal region and a synthetic peptide with Actinobacillus actinomycetemcomitans. J Periodont Res 2002: 416-24.	In vitro	60 pacientes	2++
RM Love. The effect of tissue molecules on R. M. Love Department of Stomatology, University of Otago School of Dentistry,	In vitro	No determinado	2-

Dunedin, New Zealand bacterial invasion of dentine. Oral Microbiology Immunology 2002; 17: 32–37.			
M Piras, AR Hand, G Tore, GP Ledda, M Piludu. Ultrastructural localization of salivary mucins MUC5B and MUC7 in human labial glands. Eur J Oral Sci 2010; 118: 14–18.	In vitro	5 pacientes	2+
C Wickström, G Svensäter. Salivary gel-forming mucin MUC5B – a nutrient for dental plaque bacteria. Oral Microbiology Immunology 2008; 23: 177–182.	In vitro	8 pacientes	2+
Immunoquantification of Human Salivary Mucins MG1 and MG2 in Stimulated Whole Saliva: Factors Influencing Mucin Levels. J Dent Res 2000;79(10): 1765-1772.	In vitro	60 pacientes	2++

Estudios han asociado polimorfismos para MUC7 a la aparición de caries y enfermedad periodontal sin embargo la

diferencia entre homocigotos y heterocigotos no tuvo diferencia significativa.(tabla3)

DISCUSIÓN

Se ha investigado ampliamente la relación de las mucinas salivares y la presencia de caries dental, al respecto Kesimer y colaboradores 2009,¹⁴ indican que la mucina salival MUC7 (anteriormente conocido como MG2) puede adherirse a diversas cepas de estreptococos que son colonizadores primarios y microorganismos predominantes de la cavidad oral, la identificación y caracterización de las proteínas específicas que interactúan en la superficie celular bacteriana, denominadas adhesinas, son cruciales para entender mejor las interacciones huésped-patógeno, contrario a lo anterior, Aoki, H y

colaboradores, 2010,¹⁵ concluyen luego de analizar 162 pacientes, que los datos sugieren que no hay asociación significativa entre los polimorfismos genéticos en el gen de susceptibilidad a la caries y la MUC7 en la población pediátrica japonesa.

Thompson, K, 2005,¹⁶ sostienen que la saliva se compone de MUC5B glicoformas con glicosilación distintos, que varían ampliamente entre los individuos y que parte de esta variación se debe al grupo sanguíneo y el estado secretor, al respecto Piludu 2003, indica que los de estudios anteriores ratifican la localización de MG1 en células de la mucosa y sugieren que la MG2 es producida por células de la

mucosa y serosas. Asimismo, indican diferencias en los patrones de expresión de proteínas salivales entre las células serosas y mucosas.¹⁷. Piras 2010, sostienen que los análisis cuantitativos demostraron que los gránulos seromucosos tienen mayores densidades de inmunomarcaje para MUC7 que los gránulos de las mucosas. Los datos inmunohistoquímicos ampliaron los resultados de anteriores estudios de microscopía óptica de MUC5B y localizaciones MUC7, señalando la importante contribución de las

glándulas labiales humanas en el proceso de secreción de estas dos mucinas.¹⁸

Al examinar pacientes con enfermedad periodontal Gomes G 2011, estudió los polimorfismos del gen MUC7 encontró que la distribución porcentual de homocigosis (6-6TR) y heterocigosis (5-6TR) mostraron una variación entre los grupos, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas, por tanto el resultado no es concluyente para relacionar el aumento de MUC7 en pacientes con enfermedad periodontal.¹⁹

Tabla No. 3. Polimorfismos de mucina que han sido asociados con la aparición de la caries y enfermedad periodontal.

ARTICULO	POLIMORFISMO
▪ Kesimer, M Kiliç, M, Mehrotra, R Thornton, D, Sheehan, J. 2009. ▪ Wickström, C. 2009 ▪ Karlson, M, Thomsson, K, 2009	La mucina salival MUC7 (anteriormente conocido como MG2)
▪ Wickström, MC 2009 ▪ THOMPSON, K, 2005	MUC5B (MG1)
▪ Immunoquantification of Human Salivary Mucins MG1 and MG2 in Stimulated Whole Saliva: Factors Influencing Mucin Levels. J Dent Res 2000;79(10): 1765-1772.	MG1

En el estudio realizado por Wickström y colaboradores, 2003, la adición de MUC5B salival purificada provocó una fuerte respuesta metabólica de las células del biofilm, mientras que las cepas individuales de *Streptococcus oralis* y *Streptococcus gordonii* aisladas de la misma placa, no fueron capaces de metabolizar la MUC5B.

La degradación de los restos sacáridos terminales en el MUC5B se demostró por un marcado descenso en el ácido siálico, estos resultados demuestran que la placa dental es capaz de utilizar MUC5B salival humana como fuente de nutrientes, un proceso que requiere posiblemente la degradación sinérgica de la molécula por

un consorcio de bacterias orales en la comunidad de placa.²⁰ Raynal 2002, indica que la comparación de los resultados de la saliva y la purificación de soluciones MUC5B de mucina, mostraron que las propiedades de la composición de la saliva fueron equivalentes a una solución de mucina purificada (MUC5B) de 10 a 20 veces mayor concentración. Esto demostró que la saliva tiene una estructura adicional y la organización no está presente en la mucina MUC5B purificada y sugiere que existen interacciones entre sí y / o componentes dentro de la saliva que se combinan con MUC5B para producir sus propiedades completas.²¹

Raymentl, y colaboradores, 2000, indican que la concentración media de MG1 y MG2

fue de $23,3 \pm 14,6$ mg% y $13,3 \pm 11,6$ mg%, respectivamente, y que las mucinas constituyen aproximadamente el 16% de la proteína total en toda la saliva. No se encontraron correlaciones significativas entre los niveles de la mucina y la edad o el caudal, sin embargo, una correlación significativa se encontró entre los niveles de MG2 y la concentración de proteína total. Por otra parte, existen diferencias de género estadísticamente significativas en la velocidad de flujo y en los niveles de MG1, pero no en los niveles de MG2. La disponibilidad de estos inmunoensayos para la cuantificación de MG1 y MG2 ayudará a dilucidar el papel de la mucina en la salud oral y la enfermedad bucal.²²

Tabla No.4. Nivel de concentración de las mucinas salivales MG1 y MG2 que se ha asociado con la caries y la enfermedad periodontal.

ARTICULO	MUC 5 (MG1)	MUC 7 (MG2)
Immunoquantification of Human Salivary Mucins MG1 and MG2 in Stimulated Whole Saliva: Factors Influencing Mucin Levels. J Dent Res 2000;79(10): 1765-1772.	$23,3 \pm 14,6$ mg%	$13,3 \pm 11,6$ mg%
Busch L, Borda E, 2009	Constituyen el 28,4% de la cubierta mucosa en los pacientes resistentes a las caries y el 25,3% en los pacientes susceptibles	La cubiertamucosa de los pacientes resistentes a las caries tienemayorcontenido de MG2 mientras que en los pacientes susceptibles se observa la mismaproporción de ambostipos de mucina.

Tabla No. 5. Mecanismos a través de los cuales se pueden modificar la concentración de mucinas salivales MG1 Y MG2

ARTICULO	MUC 5 (MG1)	MUC 7 (MG2)
Busch L, Borda E, 2009	se adhiere a la superficie de la mucosa	estímulos gustativos aumento salivar
Gésime JM. 2009	hiposecreción, disminución del contenido de mucina salival y sensación de boca seca	hipofunción de las glándulas salivales,

CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática no se encontró asociación entre los polimorfismos genéticos y la presencia de caries y enfermedad periodontal

En Colombia no hay estudios que hagan asociación entre polimorfismos genéticos y

la presencia de caries y enfermedad periodontal

RECOMENDACIONES

Se deben realizar estudios inmunogenéticos para establecer si hay o no asociación de polimorfismos genéticos con la presencia de caries y enfermedad periodontal en la población colombiana.

REFERENCIAS

- ¹ Petersen PE. The world oral health report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century-the approach of the WHO Global Oral Health Programme. Community Dent Oral Epidemiol. 2003;31(1):3-23
- ² Ministerio de Salud. III Estudio Nacional de Salud bucal (ENSAB III). Bogotá: Ministerio de Salud; 1999. p. 85-147
- ³ Ministerio de Salud. III Estudio Nacional de Salud bucal (ENSAB III). Bogotá: Ministerio de Salud; 1999. p. 85-147
- ⁴ Slavkin H. Placing health promotion into the context of our lives. J Am Dent Assoc 1998; 129: 91-5
- ⁵ Brown J, Wall T, Lazar V. Trends in untreated caries in permanent teeth of children 6 to 18 years old. J Am Dent Assoc 1999; 130: 1637-44
- ⁶ Manski R, Magder L. Demographic and socioeconomic predictors of dental care utilization. J Am Dent Assoc 1998; 129: 195-00
- ⁷ Ministerio de Salud. III Estudio Nacional de Salud bucal (ENSAB III). Bogotá: Ministerio de Salud; 1999. p. 85-147
- ⁸ Albandar J, Rams T. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview, Periodontology 2000. 2002; 29(1): 7-10.

- ⁹ González de Dios J, Moneris E, Ortega E, et al. Estudio de hábitos de higiene bucodental en preadolescentes y adolescentes de dos colegios urbanos y dos rurales. *An EspPediatr* 1996; 45: 14-20
- ¹⁰ Gamonal J, Bascones A, Silva A. Las Quimioquinas en la Patogénesis de la Periodontitis. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 1999;11:89-95
- ¹¹ Tabak LA. In defense of the oral cavity: structure, biosynthesis and function of salivary mucins. *Annu Rev Physiol* 1995;57: 547-64
- ¹² Tenovou JO. Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1997;25:82-6
- ¹³ Mayoral LG. Fisiología Digestiva: Secreción Salival; Universidad del Valle. 1996
- ¹⁴ Kesimer M, M Kiliç, R Mehrotra, D Thornton, J Sheehan. Identification of salivary mucin MUC7 binding proteins from *Streptococcus gordonii*. *BMC Microbiology* 2009, 9:163
- ¹⁵ H Aoki, Y Imamura, K Ouryouji, H Miyazawa, P Wang. Genetic polymorphism of the salivary mucin gene MUC7 in severe caries in Japanese pediatric patients. *Pediatric Dental Journal*. 2010;20(2):152-57.
- ¹⁶ Thomsson, K, Shulz, B, Packer, H, Karlson, N. MUC5B glycosylation in human saliva reflects blood group and secretor status. *Glycobiology*. 2005;15(8):791-804.
- ¹⁷ Piludu, M, Rayment SA, Liu B, Offner GD, Oppenheim FG, Trosler RF, Hand AR. Electron Microscopic Immunogold Localization of Salivary Mucins MG1 and MG2 in Human Submandibular and Sublingual Glands. *J Histochem Cytochem* 2003 51(1): 69-79.
- ¹⁸ Piras M, Hand, Tore, G, Ledda, G, Piludu, M. Ultrastructural localization of salivary mucins MUC5B and MUC7 in human labial glands. *Eur J Oral Sci* 2010; 118(1): 14-8.
- ¹⁹ Gomes GP, Assis MA, Fonseca JS, de Souza PE, Zenóbio EG, Oliveira DD, Soares RV. Genetic polymorphism of MUC7 in individuals with aggressive or chronic periodontitis. *J Oral Sci*. 2011;53(4):445-9.
- ²⁰ Wickström C, Svensäter G. Salivary gel-forming mucin MUC5B – a nutrient for dental plaque bacteria. *Oral Microbiology Immunology* 2008; 23 (3): 177-82.
- ²¹ Raynal, B, Hardingham, T, Thornton, D, Sheehan, I. Concentrated solutions of salivary MUC5B mucin do not replicate the gel-forming properties of saliva. *Biochem J*. 2002;362(Pt 2): 289-96.
- ²² Raymentl, S, Liul, B, Troxlerl, R. Immunoquantification of Human Salivary Mucins MG1 and MG2 in Stimulated Whole Saliva: Factors Influencing Mucin Levels. *J Dent Res*. 2000;79(10): 1765-72.