



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA Y ESTOMATOLOGÍA**

**COMPONENTES SALIVALES Y SU POTENCIAL USO DIAGNÓSTICO EN
CARIES EN LA TEMPRANA INFANCIA**

Salivary components and their potential diagnostic usage in early childhood caries

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca
como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título
de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: RODRIGO ALEJANDRO LILLO CANCINO
RAIMUNDO JOAQUIN MARCHANT PALOMERA**

**PROFESOR GUÍA: DRA. JULIANA NUNES BOTELHO
PROFESOR CO-GUÍA: DR. VIDAL PEREZ VALDÉS**

TALCA - CHILE

2021

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS

Nombre del profesor guía
Dra. Juliana Nunes Botelho
ORCID del profesor guía
https://orcid.org/0000-0002-1917-3812
Google Scholar del profesor guía
https://scholar.google.com.br/citations?user=iDxjf48AAAAJ&hl=pt-BR&oi=sra
Correo electrónico del profesor guía
jbotelho@utalca.cl

Nombre del profesor co-guía
Vidal A. Pérez
ORCID del profesor guía
https://orcid.org/0000-0003-1213-6274
Google Scholar del profesor guía
https://scholar.google.com/citations?user=ynq8SXsAAAAJ&hl=es&oi=ao
Correo electrónico del profesor guía
vperez@utalca.cl

DEDICATORIA

Dedicamos esta memoria especialmente a nuestras familias que nos han apoyado desde el principio, las cuales fueron el pilar fundamental durante todos estos años para poder seguir adelante y llegar hasta estas últimas instancias, donde cerraremos parte de nuestro ciclo en la vida universitaria, el cual fue un camino difícil, pero siempre acompañados de ellos brindándonos la fortaleza necesaria para no decaer en el proceso.

AGRADECIMIENTOS

Primero que todo, agradecer a nuestro docente guía, la doctora Juliana Nunes Botelho, quien nos mostró su apoyo y cariño desde nuestros primeros pasos prácticos hasta el último año universitario, quién a través del respeto, dedicación y paciencia nos enseñó gran parte de lo que actualmente nos definirá como futuros profesionales de la odontología. Gracias por su disposición a entregarnos sus conocimientos de la mejor manera para crecer como personas y odontólogos. Además, a nuestro docente co-guía el doctor Vidal Pérez, que tuvo la amabilidad de guiarnos en el último proceso, entregándonos parte de sus conocimientos y la experiencia en la confección de memoria. Destacar también la confianza que tuvo en nosotros, la cual sentíamos reflejada en cada reunión con una palabra de aliento que nos colmaba de fuerzas para continuar.

Nuevamente agradecer a nuestras familias y amigos, que también estuvieron presentes en este proceso de formación y fueron capaces de ayudarnos y alentarnos durante todo este camino.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
1.1. Palabras clave	1
2. ABSTRACT.....	2
2.1. Keywords.....	2
3. INTRODUCCIÓN	3
4. METODOLOGÍA	5
4.1. Diseño.....	5
4.2. Fuentes de información	5
4.3. Criterios de selección	5
4.4. Estrategias de búsqueda.....	5
4.4.1 Términos MESH:.....	6
4.4.2 Términos All file.....	6
4.4.3 Estrategia por tópico	6
5. COMPONENTES SALIVALES COMO FACTORES PROTECTORES O DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD DE CARIES DE LA TEMPRANA INFANCIA.....	7
5.1. Factores protectores salivales frente a la caries en la temprana infancia	7
5.1.1 Componentes orgánicos protectores de la saliva:	8
5.1.2 Componentes protectores inorgánicos de la saliva	10
5.2. Factores de riesgo salivales frente a la caries en la temprana infancia	10
6. COMPARACIÓN DE COMPONENTES SALIVALES DE NIÑOS SANOS Y ENFERMOS DE CARIES EN LA TEMPRANA INFANCIA.....	12
6.1. Comparación de los factores orgánicos presentes en saliva de niños sanos y enfermos de caries.	12
6.2. Comparación de los factores inorgánicos presentes en saliva de niños sanos y enfermos de caries.	13
6.3. Comparación de los factores microbiológicos presentes en saliva de niños sanos y enfermos de caries.	14
7. POTENCIALES BIOMARCADORES SALIVALES PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD DE CARIES EN LA TEMPRANA INFANCIA.....	16

8.	CONSIDERACIONES FINALES.....	18
9.	REFERENCIAS.....	20
10.	ANEXOS.....	1
10.1.	Anexo tabla 1. Resultados orgánicos.....	1
10.2.	Anexo tabla 2. Resultados inorgánicos.....	4
10.3.	Anexo tabla 3. Resultados microbiológicos	6

1. RESUMEN

La caries de la temprana infancia (CTI), es una enfermedad ecológica y biofilm dependiente, donde su desarrollo y progreso depende en parte por la estrecha relación que existe entre el diente y la saliva. Hoy en día se ha mostrado un gran interés por el valor predictivo y de diagnóstico de la saliva en enfermedades orales y sistémicas, debido a su fácil recolección, sus propiedades y la gran diversidad de componentes que esta posee. Esta revisión narrativa tuvo el objetivo de describir la composición salival e identificar sus principales componentes y los potenciales biomarcadores relacionados con la CTI. Se encontró que existen diferencias en cuanto a las concentraciones de algunos componentes entre la saliva de niños sanos y con CTI. En estas diferencias se destaca el aspecto molecular. La inmunoglobulina A ha mostrado resultados significativos en valor predictivo para determinar la susceptibilidad a la CTI, pudiendo ser un potencial biomarcador de la enfermedad. Además, existen otros componentes salivales que han mostrado resultados promisorios, como los pépticos antimicrobianos histatina 1 y 5, alfa y beta defensinas y catelicidina LL-37. Sin embargo, los resultados todavía no son concluyentes en relación a su posible potencial diagnóstico, debido a la poca cantidad de estudios y a algunos resultados contradictorios. Por lo anterior se requiere más investigación de los componentes orgánicos de la saliva y su rol como agentes predictores de la caries si queremos realizar un diagnóstico temprano y acercamientos terapéuticos individualizado a los niños en riesgo de CTI.

1.1. Palabras clave

Saliva, caries dental, biomarcadores.

2. ABSTRACT

Early childhood caries (ECC) is an ecological and biofilm-dependent disease, and its development and progression depend in part on the close relationship between tooth and saliva. Nowadays, great interest has been shown in the predictive and diagnostic value of saliva in oral and systemic diseases, due to its easy collection, its properties, and the great diversity of its components. This narrative review had the aim of describing the salivary composition and identifying its main components and potential biomarkers related to ECC. It was found that there are differences in the concentrations of some components between the saliva of healthy children and those with ECC. In these differences the molecular aspect of saliva stands out. Immunoglobulin A has shown significant results in predictive value to determine susceptibility to ECC and may be a potential biomarker of the disease. Moreover, there are other salivary components that have shown promising results, such as the antimicrobial peptides histatin 1 and 5, alpha and beta defensins, and cathelicidin LL-37. However, the results are still inconclusive regarding their possible diagnostic potential, due to limited evidence and some contradictory results. Therefore, further studies evaluating organic components of saliva and their role as predictors of caries is required for early diagnosis and individualized therapeutic approaches to children at risk for ECC.

2.1. Keywords

Saliva, dental caries, biomarkers.

3. INTRODUCCIÓN

La caries en la temprana infancia (CTI), es una de las enfermedades ecológicas biofilm dependientes más prevalentes en prescolares en todo el mundo (1). Su desarrollo y progreso, se verá influenciado por la estrecha relación que existe entre el diente y la saliva, la cual es importante para la conservación y protección de los tejidos duros (2). Por lo tanto este fluido, compuesto por agua y elementos orgánicos e inorgánicos (3), nos entrega diversa información biológica (4) que nos permitiría identificar posibles factores protectores o de riesgo de la caries, y así encontrar potenciales biomarcadores propios de esta enfermedad en niños.

La etiología de la CTI es multifactorial y compleja, involucrando factores ambientales, conductuales, socioeconómicos y biológicos (5). Esta se caracteriza por lesiones en la superficie del diente primario (6) que pueden llegar a generar problemas, que van desde el dolor local, infecciones, abscesos, problemas al masticar, desnutrición, problemas psicosociales, etc (7). Estas condiciones producirán cambios en la cavidad bucal, que pueden verse reflejadas en las variaciones de la composición salival afectando sus aspectos orgánicos, inorgánicos y microbiológicos. Entonces, evaluar la composición salival de estos pacientes, nos entregaría la información necesaria para comprender su rol protector o de riesgo frente a la CTI.

Producto de estas alteraciones fisiológicas o patológicas, encontraremos una diversa composición salival, como electrolitos, (incluido el sodio, potasio, calcio, magnesio, bicarbonato, fluoruro y fosfato) inmunoglobulinas, proteínas y enzimas (8). Estos elementos cumplen funciones salivales importantes para la formación y mantenimiento de la película adquirida, la inhibición de la desmineralización, promoción de la remineralización y actividades antimicrobianas (9). De esta manera se logra mantener la integridad del esmalte y mitigar el daño causado por el biofilm dental (10), el cual posee propiedades tanto acidúricas como acidogénicas (11), nocivas para el diente. Además en las últimas décadas se ha determinado que la cariogenicidad no se debe a un microorganismo aislado, sino que es de naturaleza polimicrobiana (12).

Hasta el momento, se han detectado diferencias de proteínas, minerales y microorganismos entre la saliva de niños sanos y con CTI. Estas discrepancias de presencia y/o ausencia de ciertos componentes, nos ayudaría a identificar posibles potenciales biomarcadores característicos de esta enfermedad (13), como se ha observado en el análisis proteómico de enfermedades como el cáncer oral, el síndrome de fibromialgia (14) y el síndrome de Sjögren (15) donde ya se han reconocido algunos de ellos. De esta manera, al extrapolarlo en niños, podríamos tener una perspectiva molecular más específica y clara en cuanto a los roles salivales, lo cual nos permitirían, en un futuro, clasificar pacientes como susceptible a la caries cuando estuviera presente un determinado biomarcador salival (16), con el fin de controlar los demás factores relacionados, principalmente la dieta y los hábitos higiénicos para prevenir el desarrollo de la caries dental.

Debido a la multiplicidad de resultados variados y muchas veces contradictorios en los estudios realizados centrados en el análisis salival molecular de los niños con CTI, es que nuestro objetivo es, a través de una revisión narrativa, describir la composición salival e identificar los principales componentes relacionados con la caries en la temprana infancia y evaluar su potencialidad como biomarcador al compararlos con niños sanos.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño

Revisión narrativa de la literatura.

4.2. Fuentes de información

Efectuamos una búsqueda en base de datos MEDLINE, por medio del buscador PUBMED. Para aquello se ingresó a través del buscador meta catálogo PRIMO del sistema de bibliotecas de Universidad de Talca.

4.3. Criterios de selección

La selección cubrió artículos hasta el año 2021, con restricciones en el idioma, limitándose solo a publicaciones en inglés, revisando la calidad de revista según su impacto en la página web de SJR (<https://www.scimagojr.com>)

4.4. Estrategias de búsqueda

Para esto se utilizó términos MESH y ALL FILES, los cuales fueron combinados por medio de operadores booleanos AND. Esta búsqueda se dividió en 3 grupos correspondientes a los tópicos orgánicos, inorgánicos y microbiológicos.

Además, se ejecutó una búsqueda complementaria según la necesidad de encontrar contenido sobre algún tema en particular.

4.4.1 Términos MESH:

- Salivary proteins and peptides
- Dental caries
- Bacterias
- Inorganic chemicals
- Saliva

4.4.2 Términos All file

- Early childhood caries

4.4.3 Estrategia por tópico

- **Componentes salivales orgánicos**
((salivary proteins and peptides[MeSH Terms]) AND (dental caries[MeSH Terms])) AND (early childhood caries)
- **Componentes salivales inorgánicos:**
((Inorganic Chemicals[MeSH Terms]) AND (saliva[MeSH Terms])) AND (early childhood caries)
- **Componentes salivales microbiológicos:**
((bacteria[MeSH Terms]) AND (saliva[MeSH Terms])) AND (early childhood caries)

5. COMPONENTES SALIVALES COMO FACTORES PROTECTORES O DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD DE CARIES DE LA TEMPRANA INFANCIA.

La caries en la temprana infancia (CTI) es definida como una enfermedad dinámica, multifactorial, mediada por biofilm, que resultan en la desmineralización de los tejidos duros dentales, determinada por factores biológicos, conductuales y psicosociales en niños menores de 6 años (17). Por lo tanto, el desarrollo y avance de la enfermedad dependerá de muchos factores que estarán relacionados entre sí, como son el estado socioeconómico familiar, el nivel educacional de los padres, el consumo de azúcar, el uso de agua fluorada, la higiene oral, la presencia de defectos del esmalte, etc (5). Estas condiciones producirán cambios la composición salival (18), la cual es un elemento importante en el desarrollo de la caries, debido a su estrecho contacto con la estructura dental y por el rol protector y/o de riesgo que cumple. Por lo tanto, estudiar y comprender los componentes salivales es importante para crear estrategias preventivas y de diagnóstico temprano con la finalidad de evitar el avance de la CTI y sus posteriores efectos adversos (19).

5.1. Factores protectores salivales frente a la caries en la temprana infancia

La saliva cumple un importante rol protector contra el avance de la caries, debido a sus propiedades fisicoquímicas. Entre ellas podemos encontrar, la lubricación y limpieza de las superficies bucales, la capacidad de amortiguación del pH y la formación de la película adquirida (20).

La velocidad del flujo depende en gran medida de la composición salival, donde su capacidad de arrastre ayuda a la eliminación de azúcares y ácidos, siendo significativamente variable en los distintos lugares de la boca (4). De las glándulas mayores, la parótida aportará el mayor volumen de saliva, principalmente serosa, llegando hasta un 60% del total al ser estimulada. No así las glándulas submandibulares y sublinguales, las cuales son menos sensibles a los cambios en la dieta y contribuyen más al flujo salival en reposo, aportando saliva del tipo mixta (serosa y mucosa). Además, hay cientos de glándulas salivales menores situadas en la

submucosa de toda la cavidad oral, estas glándulas si bien secretan el 10% del flujo salival, son importantes en el mantenimiento de una capa rica en mucina adyacente a la mucosa (20). Conjuntamente, en condiciones fisiológicas, la saliva mantiene un pH neutro gracias a su capacidad amortiguadora, la cual evita la desmineralización de los dientes y ayuda a la mantención de una microbiota equilibrada a través de sistemas protectores que incluyen componentes orgánicos e inorgánicos (21).

Por otra parte, la saliva participa en la formación de la película dental adquirida, la cual actúa como barrera protectora, ya que evita la pérdida de iones del esmalte, lo que ayuda a prevenir la desmineralización y a promover la remineralización (11).

5.1.1 Componentes orgánicos protectores de la saliva:

En la composición orgánica de la saliva, hay una serie de proteínas y glicoproteínas que pueden influir en varios aspectos de la salud bucal. Hasta ahora se han identificado casi 3.390 proteínas en la cavidad bucal humana (4), donde muchas de estas tienen roles en la CTI. Se clasifican como:

5.1.1.1 Péptidos antimicrobianos:

Son componentes de la respuesta inmunitaria innata y constituyen la primera línea de defensa antimicrobiana, se localizan generalmente en sitios expuestos a la invasión microbiana, y muestran una potente capacidad para eliminar un espectro notablemente de parásitos, células tumorales, hongos y virus junto con la mayoría de las bacterias Gram-negativas y Gram-positivas (21). Los péptidos anti microbianos (AMPs) o péptidos de defensa encontrados principalmente son la catelidicina LL37, histatinas 1, 3 y 5, defensinas (α -defensinas y las β -defensinas) y estaterina (11)

Tabla 1. AMPs más comunes expresados en saliva y sus funciones.

COMPONENTE SALIVAL	FUNCIÓN
Catelicidina LL37	Antimicrobiana en bacterias Gram + y Gram -
Histatina 1, 3 y 5	Antifúngico y antibacteriana
Alfa defesina	Actividad microbicida y antiviral
Beta defesina	Actividad microbicida y antiviral
Estaterina	Remineralización del esmalte

5.1.1.2 Glicoproteínas salivales:

Las glicoproteínas salivales son una amplia gama de moléculas que contribuyen a la formación de la película salival e influyen en el patrón de colonización microbiana y sirven como primera línea de defensa en la cavidad bucal. Se clasifican en glicoproteínas mayores y en las glicoproteínas menores (11). Cada una de sus funciones están descritas en las tablas 2 y 3 respectivamente.

Tabla 2. Glicoproteínas mayores expresadas en saliva y sus funciones.

COMPONENTE SALIVAL	FUNCIÓN
Mucina mg1	Barrera protectora y lubricación
Mucina mg2	Aglutinación de microorganismos
Proteínas ricas en prolina	Remineralización del esmalte y adhesión bacteriana
Inmunoglobulinas A (IgA)	Respuesta inmune humoral y adhesión bacteriana

Tabla 3. Glicoproteínas menores expresadas en saliva y sus funciones.

COMPONENTE SALIVAL	FUNCIÓN
Aglutina	Agregación bacteriana
Lactoferrina	Actividad antibacteriana
Cistatina	Inhibidor de proteinasa
Lizosima	Actividad antibacteriana, lisis celular

5.1.2 Componentes protectores inorgánicos de la saliva

Los principales electrolitos presentes en saliva son sodio, potasio, calcio, magnesio, cloruro, bicarbonato, fosfato y flúor (9). Las concentraciones de estos están influidas por factores como la fuente glandular, la velocidad de flujo, la duración de la estimulación, los ritmos biológicos y la naturaleza del estímulo (22). De estos componentes, el calcio, el fosfato, el bicarbonato y el flúor son especialmente importantes (9), ya que protegen la estructura dental y suprimen la disolución del esmalte en los fluidos orales (23).

El bicarbonato es el amortiguador ideal y el más importante en la cavidad bucal, ya que contribuye con un efecto protector debido a la conversión del estado disuelto a la fase gaseosa volátil, lo que resulta en la pérdida del producto final ácido de la cavidad oral (24).

Por otro lado, el delicado equilibrio entre desmineralización y remineralización al que están sometidos los tejidos duros dentales, se basa en las concentraciones salivales de calcio y fosfato (25). La saliva debe estar saturada en cantidades adecuadas para afectar a la biodisponibilidad de estos componentes (10) y así mantener el equilibrio entre la disolución y la remineralización del esmalte, además incrementan su resistencia y revierten lesiones que no estén cavitadas (26). Por lo tanto, la tasa de formación de lesiones de caries en gran parte depende de la tasa de difusión de estos iones (25).

Otro de los elementos importantes presentes en saliva es el flúor. El esmalte biológico es una hidroxiapatita carbonatada (27) que contiene trazas de otros componentes (carbonato y magnesio), que si se sustituyen completamente por ion flúor, el mineral resultante es la fluorapatita, que es más resistente a la disolución por ácido que la estructura dental original (28).

5.2. Factores de riesgo salivales frente a la caries en la temprana infancia

La lesión de caries es el resultado de la pérdida de la estructura del diente, impulsada por el ácido producido por ciertas bacterias que fermentan carbohidratos. Por lo tanto, la dieta desempeña un papel importante en la abundancia de las bacterias patógenas (12). La exposición continua a estos carbohidratos fermentables podría debilitar la capacidad fisiológica de amortiguación de la saliva para resistir a los descensos de pH (10), provocando caídas de pH más profundas (29), agravándose más en pacientes con flujo salival disminuido.

Es así como se establece un ambiente ácido por debajo del pH crítico del esmalte en la cavidad bucal, favoreciendo el cambio a una microbiota cariogénica, donde a medida que las lesiones de caries progresan, la diversidad de bacterias disminuye, dominando microorganismos acidúricos (12).

Streptococcus mutans es la especie bacteriana más frecuentemente asociada a la caries (30) y se ha identificado como uno de los principales colonizadores iniciales de la superficie dental (31) del esmalte, a través de la síntesis de una biofilm cariogénico, ayudando a la unión de otras especies. Sin embargo, su presencia no es suficiente para decir que el responsable por lesiones cariosas (32). Muchas otras bacterias, como *Lactobacillus spp*, *estreptococos no mutans*, *Actinomyces spp.*, *Bifidobacterium spp*, y una nueva especie, *Scardovia wiggisiae* (33) también son acidógenas y están asociadas a la caries en niños (34).

Producto de las condiciones descritas anteriormente la composición orgánica, inorgánica y el microbioma presente en la cavidad oral difiere significativamente entre niños con y sin caries.

6. COMPARACIÓN DE COMPONENTES SALIVALES DE NIÑOS SANOS Y ENFERMOS DE CARIES EN LA TEMPRANA INFANCIA.

La saliva es un fluido corporal importante que contiene componentes complejos y tiene un gran valor diagnóstico. Como factor asociado al huésped, la saliva desempeña un papel esencial en el equilibrio dinámico entre la desmineralización y la remineralización, modificando la sensibilidad y la resistencia a la caries dental (35). Por lo cual es indiscutible que la saliva de pacientes sanos y enfermos de caries, es totalmente distinta en sus tres aspectos. Estas diferencias serán analizadas a continuación, según las investigaciones seleccionadas respecto a los criterios ya mencionados.

6.1. Comparación de los factores orgánicos presentes en saliva de niños sanos y enfermos de caries.

Recientemente, las nuevas técnicas proteómicas, incluido el análisis de alto rendimiento del proteoma salival, permiten caracterizar su composición proteica e investigar su impacto en el desarrollo de la caries dental (36). Es así como se han realizado múltiples estudios que han comparado las concentraciones de los elementos orgánicos presentes en saliva, para poder comprender su comportamiento en niños sanos y con CTI, como se presentan en el Anexo tabla 1.

Al estudiar las histatinas (1, 3 y 5), estas presentan una tendencia al aumento en pacientes con CTI, con más significancia en las histatinas 1 y 5 (4, 36-38). Probablemente debido a que son las encargadas de reducir la colonización bacteriana al bloquear el sitio de unión de las bacterias en las superficies dentales (11). Sin embargo, aunque los resultados sean similares en los tres tipos, aún existen pocos estudios que abalen esto (4, 36-40). Caso contrario ocurre al relacionar las alfa y beta defensinas, donde se observó en gran parte de los estudios una mayor concentración de estas en saliva de niños libres de caries en comparación a aquellos afectados por CTI (39, 41, 42), lo que se relacionaría a su función antimicrobiana, al producir la despolarización de la membrana bacteriana y la consecuente apoptosis (38). Sin embargo, también hay algunos estudios que han llegado a resultados contrarios (38, 40).

Dentro de las inmunoglobulinas (Ig), las cuales son parte de la primera línea de defensa al interferir con la adherencia de la microbiota a las superficies de los dientes, inhibiendo el

metabolismo bacteriano, neutralizando toxinas, enzimas bacterianas y la aglutinación de bacterias (9), la tipo A es una de las más estudiadas. Gran parte de los resultados, es que hay una mayor concentración de esta en niños con CTI, los cuales son estadísticamente significativos y con una correlación positiva, con mayor cantidad de evidencia que apoya esto (37, 43-50) en comparación con aquella con resultados opuestos (51-53). Con respecto a la IgG, existe una variedad de resultados contradictorios no significativos (43, 54-56) y al examinar la IgM no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de los distintos estudios (43, 55, 56).

Otra proteína muy estudiada es la lisozima, que cumple una función de eliminación bacteriana mediante su agregación y adherencia. Además, tiene la capacidad de destruir e inhibir crecimiento bacteriano (11). De acuerdo a la evidencia estudiada, hay una mayor concentración de esta en niños sanos, con resultados estadísticamente significativos (57). En contraste a esto, otros estudios han demostrado similares cantidades de esta proteína en niños libres (58) y enfermos de caries (50, 59), sin embargo, estos tienen un bajo valor de significancia.

Por otro lado, existen investigaciones que han analizado la catelidina (LL-37) (37, 39-41, 60), las proteínas ricas en prolina (39, 61, 62) y lactoferrina (57, 58). Sin embargo, si bien obtienen resultados estadísticamente significativos, no hay una tendencia clara sobre el aumento o disminución de estos componentes en niños sanos y enfermos. También es importante recalcar que no hay suficientes investigaciones para comparar estos resultados, al igual que con la estaterina, mucinas y amilasa (43, 61, 63).

6.2. Comparación de los factores inorgánicos presentes en saliva de niños sanos y enfermos de caries.

Desde una perspectiva bioquímica, se ha reconocido que se esperan cambios en las propiedades fisicoquímicas de la saliva, como en el pH y en la capacidad de amortiguación, en la saliva de los niños con CTI, promoviendo la modificación de la biodisponibilidad de los electrolitos, afectando el mineral dental (10).

Los resultados clínicos de las investigaciones para encontrar una relación entre los elementos inorgánicos de la saliva con niños enfermos de CTI, son confusos. En general estos no arrojan una diferencia estadísticamente significativa que caracterice a alguno de los grupos de niños

con caries o libres de la enfermedad (Anexo tabla 2). Además, los estudios encontrados no se han centrado en los elementos característicos del proceso desmineralización/reminerización como lo son el flúor, fosfato (64, 65) y calcio (10, 66), donde podemos observar un panorama contrastado con respecto a estos últimos elementos, sumado a la poca evidencia existente para concluir que la biodisponibilidad electrolítica desempeña un papel clave en la enfermedad de caries dental.

Entre los elementos analizados no característicos de la composición de la estructura dental, tenemos por ejemplo el cobre, el cual tiene características bacteriostáticas (67), y que ha mostrado una mayor concentración en niños afectados por CTI, sin embargo, hay estudios que refutan aquello y que además no explican su relación clara con el proceso de desarrollo de la enfermedad de caries (64, 67-70). Similar situación ocurre con selenio, estroncio, plata, potasio, plomo, manganeso, fierro y zinc (64, 66, 67, 69-73). Por lo tanto, no existe una tendencia clara de que algún elemento inorgánico sea representativo dentro los grupos de niños con o sin la enfermedad de caries.

6.3. Comparación de los factores microbiológicos presentes en saliva de niños sanos y enfermos de caries.

La CTI se reconoce como una enfermedad infecciosa, que se desarrollará dependiendo de la acumulación de microorganismos, presentados en el Anexo tabla 3, hasta alcanzar un nivel patógeno como consecuencia de la exposición oral frecuente y prolongada al sustratos cariogénico (74).

Streptococcus mutans se ha identificado como uno de los principales microorganismos que conlleva al desarrollo de la caries, el cual desempeña un papel importante en el inicio de la enfermedad, mientras que los *Lactobacillus spp* se asocian a la progresión activa de la lesión cavitada (75). Esto se condice con los resultados obtenidos, donde en la mayoría de los estudios muestran que estas bacterias predominan en la saliva de niños con caries con recuento es mucho mayor en comparación con los sanos (11, 30, 40, 46, 62, 74-84). Además, se destaca la gran cantidad de evidencia científica con resultados estadísticamente significativos, los cuales nos entregan una información clara sobre su participación en el proceso de formación de caries.

Sin embargo, ambas no son únicamente responsables de la enfermedad de caries en niños, si no que existe una variada cantidad de bacterias que permiten el que el proceso se desarrolle (84). La tendencia de estas bacterias, según la mayoría de los resultados de las investigaciones, es que también aumentan en saliva de niños con CTI especies bacterianas como *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. sobrinus*, *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*, *Scardovia wiggsiae*, *Actinomyces spp.*, *Capnocytophaga*, *Bifidobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterias* (75, 76, 79, 80, 82, 83, 85-88).

Los resultados, entonces, nos indican claramente que en saliva las concentraciones de microorganismos se inclinan hacia un aumento generando así una disbiosis polimicrobiana en la cavidad bucal.

7. POTENCIALES BIOMARCADORES SALIVALES PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD DE CARIES EN LA TEMPRANA INFANCIA.

Aunque los electrolitos y las proteínas salivales representan sólo una pequeña proporción de la saliva, desempeñan varias funciones importantes para mantener la salud bucal y la integridad de los dientes. Además, dado que los microorganismos, sus productos y los componentes relacionados con la dieta pueden encontrarse en la saliva, este fluido bucal sirve como medio único para controlar los tres aspectos (microorganismos, dieta y susceptibilidad del huésped) que intervienen en el proceso de la caries.

Muchas características medibles de la saliva son potenciales biomarcadores de la enfermedad caries dental. Estos biomarcadores salivales pueden ser explotados para la predicción, el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la caries dental (9), así como para evaluar el resultado de los regímenes terapéuticos.

En los aspectos orgánicos, la literatura encontrada apoya con gran evidencia el efecto anticaries de la IgA, donde encontramos una relación positiva entre este elemento y la experiencia de caries (37, 43-50). Esto pareciera ser un fuerte indicador de potencial biomarcador, no tan solo por sus características de defensa, al interferir en la adherencia de la microbiota a las superficies dentales, inhibir el metabolismo microbiano, neutralizar las toxinas y enzimas bacterianas y aglutinar las bacterias (46), sino que además por la cantidad de estudios que lo avalan (37, 43-50).

Otros potenciales biomarcadores salivales orgánicos de la caries dental podrían ser los péptidos antimicrobianos histatina 1 y 5, alfa y beta defensinas y catelicidina LL-37 (4, 36, 37, 39-42, 60). Sin embargo, aún no es posible concluir que exista una asociación entre los niveles de estos y el riesgo de caries, debido a los resultados contradictorios que se pueden observar en estudios similares. Por lo tanto, es deseable que se realicen estudios longitudinales con diseños similares y comparables para determinar su relación con la caries dental.

En los aspectos inorgánicos relacionados con la enfermedad de caries, no hay evidencia clara que relacione estos elementos con el riesgo de caries (10). Debido a los resultados contradictorios y falta de estudios, no podemos presentar ninguno de los electrolitos como

potenciales biomarcadores, lo que coincide con otras revisiones que también buscaron la asociación (9). Se hace necesario, entonces, que se realicen más estudios con metodologías específicas y sensibles para cuantificarlos en los estadios previos o iniciales en el desarrollo de la caries en la temprana infancia.

Durante años se ha investigado sobre los microorganismos y su asociación con la caries dental. De tal modo que se ha reconocido que el *S. mutans* y *Lactobacillus spp* corresponden a las bacterias más asociadas a la enfermedad de caries (12) y así lo demuestran los resultados de los estudios analizados (89). Si bien estas se han propuesto como potenciales biomarcadores debido a la gran cantidad de evidencia existente, en la actualidad se ha demostrado que la responsabilidad no recae solamente en estas bacterias frente a la enfermedad de caries (12), si no que participa una gran variedad de especies bacterianas con potencial biomarcador como: *S. sobrinus*, *Prevotella spp*, *Veillonella spp*, *Actynomices spp*. y *Scardovia wiggisiae*, esta última con gran interés, debido que existen estudios que la han aislado en lesiones de caries profundas en niños (12). Por lo que, en el proceso de desarrollo de CTI, participa una diversidad de bacterias, tanto acidogénicas como acidúricas, que son dependientes de otros factores asociados al huésped, lo que nos lleva a concluir que no hay una que sea específica en generar cambios significativos en los tejidos dentales con lesiones de caries y si un estado de disbiosis microbiana

8. CONSIDERACIONES FINALES

La saliva completa debe ser considerada para explicar sus efectos en los dientes y debe evaluarse junto con otros factores e indicadores de riesgo de caries, como el pH, el flujo salival, la capacidad de amortiguación, la dieta, la exposición al flúor y las variables sociodemográficas y de comportamiento, para determinar el riesgo de caries (36).

Actualmente se hace difícil encontrar biomarcadores que por sí solos sean indicadores como responsables del desarrollo de la enfermedad de caries. Así mismo, algunos autores han indicado que puede ser poco realista esperar que un solo factor salival sea adecuado para identificar a los individuos susceptibles de padecer caries (9). Esto debido a la multiplicidad de factores tanto orgánicos, inorgánicos y microbiológicos que están implicados en etiología de la caries.

A pesar de esto, la literatura señala que algunas áreas pueden ser prometedoras para la investigación, como el papel de las proteínas en el desarrollo o inhibición de la aparición de la enfermedad de caries. Los estudios indican que los enfoques proteómicos pueden ayudar a descubrir nuevos biomarcadores candidatos y a identificar las proteínas relacionadas con la CTI (36), debido a sus funciones protectoras como primera línea de defensa innata contra los patógenos orales, lo cual nos permitiría evaluar el riesgo de caries en etapas tempranas. La mayoría de los estudios, han encontrado que los niveles de IgA salival pueden utilizarse como un valioso biomarcador para evaluar el estado clínico de los pacientes con caries (11, 44, 51). Además, otros componentes salivales como histatina 1 y 5, alfa y beta defensinas y catelicidina LL-37 han mostrados resultados promisorios. Sin embargo, debido a la poca evidencia y a resultados contradictorios se necesitan más estudios y mejores diseños en el futuro, para confirmar estos hallazgos (36, 39, 40).

Por otro lado, se ha planteado la posibilidad de utilizar la diversidad de los microbiomas como indicador de riesgo de caries, lo que parece muy relevante en el marco de los patógenos cariogénicos. Sin embargo, es indiscutible que la caries es de naturaleza polimicrobiana (12), y esto resulta que sea difícil utilizar los microorganismos aislados como biomarcadores. Una vez que, durante la formación del biofilm cariogénico cambian las condiciones de la cavidad

bucal, favoreciendo la unión de múltiples bacterias en etapas avanzadas de la enfermedad, disminuyendo su valor preventivo y predictivo en etapas iniciales (9).

Contrario a lo anterior, podemos observar que, en el componente inorgánico de la saliva, la evidencia actual aún no es concluyente sobre el uso de los electrolitos como potenciales biomarcadores (90). Si bien se conoce la función de ellos en la cavidad bucal, faltan estudios que analicen su comportamiento de una forma más detallada frente a la caries en la temprana infancia y su posible rol diagnóstico y protector.

La saliva de niños con caries en la temprana infancia presenta diferencias al compararla con niños sanos, en cuanto a la composición orgánica, inorgánica y microbiológica. Sin embargo, podemos señalar, que las variables proteómicas pueden permitir, en última instancia, una comprensión más refinada del proceso de la enfermedad y aclarar los factores etiológicos significativos importantes en el cambio de la salud a la enfermedad (91). Esto es especialmente importante ya que se cree que la enfermedad puede ser reversible en su fase inicial (39, 75). Por lo tanto, el encontrar biomarcadores salivales específicos o una combinación de ellos, ayudará a la determinación del riesgo individual de desarrollar la enfermedad y de esta forma establecer acciones terapéuticas tempranas en un estado presintomático (41, 75), que permitan controlar los factores desencadenantes comportamentales como la dieta e higiene bucal para prevenir el desarrollo de la CTI.

9. REFERENCIAS

1. Hajishengallis E, Parsaei Y, Klein MI, Koo H. Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries. *Mol Oral Microbiol.* 2017;32(1):24-34. doi: 10.1111/omi.12152.
2. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:18s-24s. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0351.
3. Hofman LF. Human saliva as a diagnostic specimen. *J Nutr.* 2001;131(5):1621s-5s. doi: 10.1093/jn/131.5.1621S.
4. Ao S, Sun X, Shi X, Huang X, Chen F, Zheng S. Longitudinal investigation of salivary proteomic profiles in the development of early childhood caries. *J Dent.* 2017;61:21-7. doi: 10.1016/j.jdent.2017.04.006.
5. Fontana M. The Clinical, Environmental, and Behavioral Factors That Foster Early Childhood Caries: Evidence for Caries Risk Assessment. *Pediatr Dent.* 2015;37(3):217-25.
6. Casamassimo PS, Thikkurissy S, Edelstein BL, Maiorini E. Beyond the dmft: the human and economic cost of early childhood caries. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(6):650-7. doi: 10.14219/jada.archive.2009.0250.
7. Finlayson TL, Siefert K, Ismail AI, Sohn W. Psychosocial factors and early childhood caries among low-income African-American children in Detroit. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007;35(6):439-48. doi: 10.1111/j.1600-0528.2006.00352.x.
8. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162-9. doi: 10.1067/mpr.2001.113778.
9. Gao X, Jiang S, Koh D, Hsu C-YS. Salivary biomarkers for dental caries. 2016;70(1):128-41. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12100>.

10. de Sousa ET, Lima-Holanda AT, Nobre-Dos-Santos M. Changes in the salivary electrolytic dynamic after sucrose exposure in children with Early Childhood Caries. *Sci Rep.* 2020;10(1):4146. doi: 10.1038/s41598-020-61128-6.
11. Hemadi AS, Huang R, Zhou Y, Zou J. Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment. *Int J Oral Sci.* 2017;9(11):e1. doi: 10.1038/ijos.2017.35.
12. Hurley E, Barrett MPJ, Kinirons M, Whelton H, Ryan CA, Stanton C, et al. Comparison of the salivary and dentinal microbiome of children with severe-early childhood caries to the salivary microbiome of caries-free children. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):13. doi: 10.1186/s12903-018-0693-1.
13. Si Y, Ao S, Wang W, Chen F, Zheng S. Magnetic bead-based salivary peptidome profiling analysis for severe early childhood caries. *Caries Res.* 2015;49(1):63-9. doi: 10.1159/000360868.
14. Bazzichi L, Ciregia F, Giusti L, Baldini C, Giannaccini G, Giacomelli C, et al. Detection of potential markers of primary fibromyalgia syndrome in human saliva. *Proteomics Clin Appl.* 2009;3(11):1296-304. doi: 10.1002/prca.200900076.
15. Hu S, Gao K, Pollard R, Arellano-Garcia M, Zhou H, Zhang L, et al. Preclinical validation of salivary biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1633-8. doi: 10.1002/acr.20289.
16. Martins C, Buczynski AK, Maia LC, Siqueira WL, Castro GF. Salivary proteins as a biomarker for dental caries--a systematic review. *J Dent.* 2013;41(1):2-8. doi: 10.1016/j.jdent.2012.10.015.
17. Pitts NB, Baez RJ, Diaz-Guillory C, Donly KJ, Alberto Feldens C, McGrath C, et al. Early Childhood Caries: IAPD Bangkok Declaration. *J Dent Child (Chic).* 2019;86(2):72.

18. Van Nieuw Amerongen A, Bolscher JG, Veerman EC. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res.* 2004;38(3):247-53. doi: 10.1159/000077762.
19. So M, Ellenikiotis YA, Husby HM, Paz CL, Seymour B, Sokal-Gutierrez K. Early Childhood Dental Caries, Mouth Pain, and Malnutrition in the Ecuadorian Amazon Region. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(5). doi: 10.3390/ijerph14050550.
20. Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2013;4:267-76. doi: 10.1146/annurev-food-030212-182700.
21. Wong JH, Xia L, Ng TB. A review of defensins of diverse origins. *Curr Protein Pept Sci.* 2007;8(5):446-59. doi: 10.2174/138920307782411446.
22. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil.* 2018;45(9):730-46. doi: 10.1111/joor.12664.
23. García-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface: the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:25s-34s. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0352.
24. Kivela J, Parkkila S, Parkkila AK, Leinonen J, Rajaniemi H. Salivary carbonic anhydrase isoenzyme VI. *J Physiol.* 1999;520 Pt 2(Pt 2):315-20. doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.t01-1-00315.x.
25. Hegde AM, Naik N, Kumari S. Comparison of salivary calcium, phosphate and alkaline phosphatase levels in children with early childhood caries after administration of milk, cheese and GC tooth mousse: an in vivo study. *J Clin Pediatr Dent.* 2014;38(4):318-25. doi: 10.17796/jcpd.38.4.1172u301208153v2.
26. Velásquez N, Pérez-Ybarra L, Urdaneta CJ, Pérez-Domínguez M. Sialometry and concentration of phosphate and calcium in stimulated whole saliva and gingival crevicular

fluid and its association with dental caries in schoolchildren. *Biomedica*. 2019;39(1):157-69. doi: 10.7705/biomedica.v39i1.4069.

27. Rovera A, Rovera G, Alzahrani A, Hector M, Anderson P. Correlation between parotid saliva composition and dental caries using (31)P-NMR and ICDAS score. *Arch Oral Biol*. 2020;111:104651. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104651.

28. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1999;27(1):31-40. doi: 10.1111/j.1600-0528.1999.tb01989.x.

29. Edgar WM, Higham SM. Role of saliva in caries models. *Adv Dent Res*. 1995;9(3):235-8. doi: 10.1177/08959374950090030701.

30. Zheng H, Xie T, Li S, Qiao X, Lu Y, Feng Y. Analysis of oral microbial dysbiosis associated with early childhood caries. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):181. doi: 10.1186/s12903-021-01543-x.

31. Kolenbrander PE. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. *Annu Rev Microbiol*. 2000;54:413-37. doi: 10.1146/annurev.micro.54.1.413.

32. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. *Microbiol Rev*. 1986;50(4):353-80. doi: 10.1128/mr.50.4.353-380.1986.

33. Tanner AC, Mathney JM, Kent RL, Chalmers NI, Hughes CV, Loo CY, et al. Cultivable anaerobic microbiota of severe early childhood caries. *J Clin Microbiol*. 2011;49(4):1464-74. doi: 10.1128/jcm.02427-10.

34. van Houte J, Lopman J, Kent R. The final pH of bacteria comprising the predominant flora on sound and carious human root and enamel surfaces. *J Dent Res*. 1996;75(4):1008-14. doi: 10.1177/00220345960750040201.

35. Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem*. 2011;57(5):675-87. doi: 10.1373/clinchem.2010.153767.
36. Sun X, Huang X, Tan X, Si Y, Wang X, Chen F, et al. Salivary peptidome profiling for diagnosis of severe early childhood caries. *J Transl Med*. 2016;14(1):240. doi: 10.1186/s12967-016-0996-4.
37. Malcolm J, Sherriff A, Lappin DF, Ramage G, Conway DI, Macpherson LM, et al. Salivary antimicrobial proteins associate with age-related changes in streptococcal composition in dental plaque. *Mol Oral Microbiol*. 2014;29(6):284-93. doi: 10.1111/omi.12058.
38. Jurczak A, Kościelniak D, Papież M, Vyhouskaya P, Krzyściak W. A study on β -defensin-2 and histatin-5 as a diagnostic marker of early childhood caries progression. *Biol Res*. 2015;48:61. doi: 10.1186/s40659-015-0050-7.
39. Ribeiro TR, Dria KJ, de Carvalho CB, Monteiro AJ, Fonteles MC, de Moraes Carvalho K, et al. Salivary peptide profile and its association with early childhood caries. *Int J Paediatr Dent*. 2013;23(3):225-34. doi: 10.1111/j.1365-263X.2012.01258.x.
40. Colombo NH, Ribas LF, Pereira JA, Kreling PF, Kressirer CA, Tanner AC, et al. Antimicrobial peptides in saliva of children with severe early childhood caries. *Arch Oral Biol*. 2016;69:40-6. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.05.009.
41. Tao R, Jurevic RJ, Coulton KK, Tsutsui MT, Roberts MC, Kimball JR, et al. Salivary antimicrobial peptide expression and dental caries experience in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(9):3883-8. doi: 10.1128/aac.49.9.3883-3888.2005.
42. Toomarian L, Sattari M, Hashemi N, Tadayon N, Akbarzadeh Baghban A. Comparison of neutrophil apoptosis, α -defensins and calprotectin in children with and without severe early childhood caries. *Iran J Immunol*. 2011;8(1):11-9.

43. de Farias DG, Bezerra AC. Salivary antibodies, amylase and protein from children with early childhood caries. *Clin Oral Investig*. 2003;7(3):154-7. doi: 10.1007/s00784-003-0222-7.
44. 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. doi: 10.4103/0970-4388.84681.
45. Thaweboon S, Thaweboon B, Nakornchai S, Jitmaitree S. Salivary secretory IgA, pH, flow rates, mutans streptococci and *Candida* in children with rampant caries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2008;39(5):893-9.
46. Yang Y, Li Y, Lin Y, Du M, Zhang P, Fan M. Comparison of immunological and microbiological characteristics in children and the elderly with or without dental caries. *Eur J Oral Sci*. 2015;123(2):80-7. doi: 10.1111/eos.12172.
47. Parisotto TM, King WF, Duque C, Mattos-Graner RO, Steiner-Oliveira C, Nobre-Dos-Santos M, et al. Immunological and microbiologic changes during caries development in young children. *Caries Res*. 2011;45(4):377-85. doi: 10.1159/000330230.
48. Al Amoudi N, Al Shukairy H, Hanno A. A comparative study of the secretory IgA immunoglobulins (s.IgA) in mothers and children with SECC versus a caries free group children and their mothers. *J Clin Pediatr Dent*. 2007;32(1):53-6. doi: 10.17796/jcpd.32.1.1338366jw54634q5.
49. Alaluusua S. Longitudinal study of salivary IgA in children from 1 to 4 years old with reference to dental caries. *Scand J Dent Res*. 1983;91(3):163-8. doi: 10.1111/j.1600-0722.1983.tb00796.x.
50. Bai J, Zhou Q, Bao ZY, Li XX, Qin M. [Comparison of salivary proteins between children with early childhood caries and children without caries]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2007;42(1):21-3.

51. Wu Z, Gong Y, Wang C, Lin J, Zhao J. Association between salivary s-IgA concentration and dental caries: A systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020;40(12). doi: 10.1042/bsr20203208.
52. Koga-Ito CY, Martins CA, Balducci I, Jorge AO. Correlation among mutans streptococci counts, dental caries, and IgA to *Streptococcus mutans* in saliva. *Braz Oral Res*. 2004;18(4):350-5. doi: 10.1590/s1806-83242004000400014.
53. Shifa S, Muthu MS, Amaral D, Rathna Prabhu V. Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole saliva of caries-free and caries-active children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2008;26(4):158-61. doi: 10.4103/0970-4388.44031.
54. Bagherian A, Jafarzadeh A, Rezaeian M, Ahmadi S, Rezaity MT. Comparison of the salivary immunoglobulin concentration levels between children with early childhood caries and caries-free children. *Iran J Immunol*. 2008;5(4):217-21.
55. Parkash H, Sharma A, Banerjee U, Sidhu SS, Sundaram KR. Humoral immune response to mutans streptococci associated with dental caries. *Natl Med J India*. 1994;7(6):263-6.
56. Naspitz GM, Nagao AT, Mayer MP, Carneiro-Sampaio MM. Anti-*Streptococcus mutans* antibodies in saliva of children with different degrees of dental caries. *Pediatr Allergy Immunol*. 1999;10(2):143-8. doi: 10.1034/j.1399-3038.1999.00026.x.
57. Moslemi M, Sattari M, Kooshki F, Fotuhi F, Modarresi N, Khalili Sadrabad Z, et al. Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2015;9(2):109-14. doi: 10.15171/joddd.2015.022.
58. Hao GF, Lin HC. [Relationship of concentration of lactoferrin and lysozyme in saliva and dental caries in primary dentition]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2009;44(2):82-4.

59. Lertsirivorakul J, Petsongkram B, Chaiyarit P, Klaynongsruang S, Pitiphat W. Salivary Lysozyme in Relation to Dental Caries among Thai Preschoolers. *J Clin Pediatr Dent.* 2015;39(4):343-7. doi: 10.17796/1053-4628-39.4.343.
60. Davidopoulou S, Diza E, Menexes G, Kalfas S. Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL-37 in children. *Arch Oral Biol.* 2012;57(7):865-9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.01.008.
61. Bhalla S, Tandon S, Satyamoorthy K. Salivary proteins and early childhood caries: A gel electrophoretic analysis. *Contemp Clin Dent.* 2010;1(1):17-22. doi: 10.4103/0976-237x.62515.
62. Fonteles CS, Guerra MH, Ribeiro TR, Mendonça DN, de Carvalho CB, Monteiro AJ, et al. Association of free amino acids with caries experience and mutans streptococci levels in whole saliva of children with early childhood caries. *Arch Oral Biol.* 2009;54(1):80-5. doi: 10.1016/j.archoralbio.2008.07.011.
63. Vitorino R, Lobo MJ, Duarte JR, Ferrer-Correia AJ, Domingues PM, Amado FM. The role of salivary peptides in dental caries. *Biomed Chromatogr.* 2005;19(3):214-22. doi: 10.1002/bmc.438.
64. Sekhri P, Sandhu M, Sachdev V, Chopra R. Estimation of Trace Elements in Mixed Saliva of Caries Free and Caries Active Children. *J Clin Pediatr Dent.* 2018;42(2):135-9. doi: 10.17796/1053-4628-42.2.9.
65. Gandhi M, Damle SG. Relation of salivary inorganic phosphorus and alkaline phosphatase to the dental caries status in children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2003;21(4):135-8.
66. 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.

67. Watanabe K, Tanaka T, Shigemi T, Hayashida Y, Maki K. Mn and Cu concentrations in mixed saliva of elementary school children in relation to sex, age, and dental caries. *J Trace Elem Med Biol.* 2009;23(2):93-9. doi: 10.1016/j.jtemb.2009.01.003.
68. Duggal MS, Chawla HS, Curzon ME. A study of the relationship between trace elements in saliva and dental caries in children. *Arch Oral Biol.* 1991;36(12):881-4. doi: 10.1016/0003-9969(91)90118-e.
69. Hussein AS, Ghasheer HF, Ramli NM, Schroth RJ, Abu-Hassan MI. Salivary trace elements in relation to dental caries in a group of multi-ethnic schoolchildren in Shah Alam, Malaysia. *Eur J Paediatr Dent.* 2013;14(2):113-8.
70. Poletto AC, Singi P, Barri RM, Casanova AA, Garbelini CCD, Silva CCD, et al. Relationship of levels of trace elements in saliva and dental caries in preschool children using total reflection X-ray fluorescence technique (TXRF)(★). *J Trace Elem Med Biol.* 2021;63:126663. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126663.
71. Shigemi T, Tanaka T, Hayashida Y, Maki K. Study of salivary strontium and silver concentrations in primary school children related to dental caries. *Biol Trace Elem Res.* 2008;123(1-3):80-90. doi: 10.1007/s12011-007-8085-4.
72. Youravong N, Teanpaisan R, Chongsuvivatwong V. Salivary lead in relation to caries, salivary factors and cariogenic bacteria in children. *Int Dent J.* 2013;63(3):123-9. doi: 10.1111/idj.12020.
73. Watanabe K, Tanaka T, Shigemi T, Saeki K, Fujita Y, Morikawa K, et al. Al and Fe levels in mixed saliva of children related to elution behavior from teeth and restorations. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25(3):143-8. doi: 10.1016/j.jtemb.2011.05.003.
74. Al Shukairy H, Alamoudi N, Farsi N, Al Mushayt A, Masoud I. A comparative study of *Streptococcus mutans* and lactobacilli in mothers and children with severe early childhood

caries (SECC) versus a caries free group of children and their corresponding mothers. *J Clin Pediatr Dent.* 2006;31(2):80-5. doi: 10.17796/jcpd.31.2.w855524520216761.

75. Hart TC, Corby PM, Hauskrecht M, Hee Ryu O, Pelikan R, Valko M, et al. Identification of microbial and proteomic biomarkers in early childhood caries. *Int J Dent.* 2011;2011:196721. doi: 10.1155/2011/196721.

76. Dashper SG, Mitchell HL, KA LC, Carpenter L, Gussy MG, Calache H, et al. Temporal development of the oral microbiome and prediction of early childhood caries. *Sci Rep.* 2019;9(1):19732. doi: 10.1038/s41598-019-56233-0.

77. Xiao J, Grier A, Faustoferri RC, Alzoubi S, Gill AL, Feng C, et al. Association between Oral Candida and Bacteriome in Children with Severe ECC. *J Dent Res.* 2018;97(13):1468-76. doi: 10.1177/0022034518790941.

78. Xiao J, Moon Y, Li L, Rustchenko E, Wakabayashi H, Zhao X, et al. Candida albicans Carriage in Children with Severe Early Childhood Caries (S-ECC) and Maternal Relatedness. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164242. doi: 10.1371/journal.pone.0164242.

79. Ma C, Chen F, Zhang Y, Sun X, Tong P, Si Y, et al. Comparison of oral microbial profiles between children with severe early childhood caries and caries-free children using the human oral microbe identification microarray. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122075. doi: 10.1371/journal.pone.0122075.

80. Zhou Q, Qin X, Qin M, Ge L. Genotypic diversity of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in 3-4-year-old children with severe caries or without caries. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21(6):422-31. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01145.x.

81. Chaffee BW, Gansky SA, Weintraub JA, Featherstone JD, Ramos-Gomez FJ. Maternal oral bacterial levels predict early childhood caries development. *J Dent Res.* 2014;93(3):238-44. doi: 10.1177/0022034513517713.

82. Colombo NH, Kreling PF, Ribas LFF, Pereira JA, Kressirer CA, Klein MI, et al. Quantitative assessment of salivary oral bacteria according to the severity of dental caries in childhood. *Arch Oral Biol.* 2017;83:282-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.08.006.
83. Jiang S, Gao X, Jin L, Lo EC. Salivary Microbiome Diversity in Caries-Free and Caries-Affected Children. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12). doi: 10.3390/ijms17121978.
84. Ge Y, Caufield PW, Fisch GS, Li Y. *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* colonization correlated with caries experience in children. *Caries Res.* 2008;42(6):444-8. doi: 10.1159/000159608.
85. Meriç E, Bolgöl B, Duran N, Ay E. Evaluation of oral streptococci in saliva of children with severe Early Childhood Caries and caries-free. *Eur J Paediatr Dent.* 2020;21(1):13-7. doi: 10.23804/ejpd.2020.21.01.03.
86. Tanner AC, Kent RL, Jr., Holgerson PL, Hughes CV, Loo CY, Kanasi E, et al. Microbiota of severe early childhood caries before and after therapy. *J Dent Res.* 2011;90(11):1298-305. doi: 10.1177/0022034511421201.
87. Teng F, Yang F, Huang S, Bo C, Xu ZZ, Amir A, et al. Prediction of Early Childhood Caries via Spatial-Temporal Variations of Oral Microbiota. *Cell Host Microbe.* 2015;18(3):296-306. doi: 10.1016/j.chom.2015.08.005.
88. Zhu C, Yuan C, Ao S, Shi X, Chen F, Sun X, et al. The Predictive Potentiality of Salivary Microbiome for the Recurrence of Early Childhood Caries. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:423. doi: 10.3389/fcimb.2018.00423.
89. Villavicencio J, Arango MC, Ordonez A, Contreras A, Villegas LM. Early childhood caries, salivary and microbiological aspects among 3- to 4-year-old children in Cali, Colombia. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2018;19(5):347-52. doi: 10.1007/s40368-018-0365-5.

90. Dawes C, Wong DTW. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. *J Dent Res*. 2019;98(2):133-41. doi: 10.1177/0022034518816961.
91. Chen W, Jiang Q, Yan G, Yang D. The oral microbiome and salivary proteins influence caries in children aged 6 to 8 years. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):295. doi: 10.1186/s12903-020-01262-9.

10.ANEXOS

10.1. Anexo tabla 1. Resultados orgánicos

Elementos orgánicos	Autor	Estudio	Resultados	Estadísticamente significativo
Cateldicina LL-37	Tao et al, 2005.	Salivary Antimicrobial Peptide Expression and Dental Caries Experience in Children	Mayor en niños sanos	No
	Davidopoulou et al, 2012.	Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL-37 in children	Mayor en niños sanos	Si
	Malcolm et al, 2014.	Salivary antimicrobial proteins associate with age-related changes in streptococcal composition in dental plaque	Mayor en niños enfermos	Si
	Colombo et al, 2016.	Antimicrobial peptides in saliva of children with severe early childhood caries	Mayor en niños enfermos	No
	Ribeiro et al, 2013.	Salivary peptide profile and its association with early childhood caries	Similar en ambos grupos	No
Histatina 1	Sun et al, 2016.	Salivary peptidome profiling for diagnosis of severe early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Malcom et al, 2014.	Salivary antimicrobial proteins associate with age-related changes in streptococcal composition in dental plaque	Mayor en niños enfermos	Si
Histatina 3	Malcom et al, 2014.	Salivary antimicrobial proteins associate with age-related changes in streptococcal composition in dental plaque	Mayor en niños enfermos	Si
	Ribeiro et al, 2013.	Salivary peptide profile and its association with early childhood caries	Similar en ambos grupos	No
Histatina 5	Jurczak et al, 2015.	A study on β -defensin-2 and histatin-5 as a diagnostic marker of early childhood caries progression	Mayor en niños enfermos	Si
	Ao et al, 2017.	Longitudinal investigation of salivary proteomic profiles in the development of early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Colombo et al, 2016.	Antimicrobial peptides in saliva of children with severe early childhood caries	Similar en ambos grupos	No
Defensinas alfa	Tao et al, 2005.	Salivary Antimicrobial Peptide Expression and Dental Caries Experience in Children	Mayor en niños sanos	Si
	Ribeiro et al, 2013.	Salivary peptide profile and its association with early childhood caries	Mayor en niños sanos	Si
	Toomarian et al, 2011.	Comparison of neutrophil apoptosis, α -defensins and calprotectin in children with and without severe early childhood caries	Mayor en niños sanos	No
	Colombo et al, 2016.	Antimicrobial peptides in saliva of children with severe early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si

Defensinas beta	Ribeiro et al, 2013.	Salivary peptide profile and its association with early childhood caries	Mayor en niños sanos	Si
	Toomaria et al, 2011.	Comparison of neutrophil apoptosis, α -defensins and calprotectin in children with and without severe early childhood caries	Mayor en niños sanos	No
	Jurczak et al. 2015.	A study on β -defensin-2 and histatin-5 as a diagnostic marker of early childhood caries progression	Mayor en niños enfermos	Si
Estaterina	Vitorino et al, 2005.	The role of salivary peptides in dental caries	Mayor en niños sanos	Si
Mucinas	Bhalla et al, 2010.	Salivary proteins and early childhood caries: A gel electrophoretic analysis	Similar en ambos grupos	No
Amilasa	Goncalves et al, 2003.	Salivary antibodies, amylase and protein from children with early childhood caries	Mayor en niños enfermos	No
Proteinas ricas en prolina	Bhalla et al, 2010.	Salivary proteins and early childhood caries: A gel electrophoretic analysis	Mayor en niños sanos	Si
	Fonteles et al, 2009.	Association of free amino acids with caries experience and mutans streptococci levels in whole saliva of children with early childhood caries	Menor en niños sanos	Si
	Ribeiro et al, 2013.	Salivary peptide profile and its association with early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
Inmunoglobulina A	Goncalves, et al, 2003.	Salivary antibodies, amylase and protein from children with early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Ranadheer et al, 2011.	The relationship between salivary IgA levels and dental caries in children	Mayor en niños enfermos	Si
	Thaweboon et al, 2008.	Salivary secretory IgA, pH, flow rates, mutans streptococci and Candida in children with rampant caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Malcom et al, 2014.	Salivary antimicrobial proteins associate with age-related changes in streptococcal composition in dental plaque	Mayor en niños enfermos	Si
	Yang et al, 2015.	Comparison of immunological and microbiological characteristics in children and the elderly with or without dental caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Parisotto et al, 2011.	Immunological and microbiologic changes during caries development in young children	Mayor en niños enfermos	Si
	Amoudi et al, 2007.	A comparative study of the secretory IgA immunoglobulins (s.IgA) in mothers and children with SECC versus a caries free group children and their mothers	Mayor en niños enfermos	Si
	Alaluusua et al, 1983.	Longitudinal study of salivary IgA in children from 1 to 4 years old with reference to dental caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Bai et al, 2007.	Comparison of salivary proteins between children with early childhood caries and children without caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Parkash et al, 1994.	Humoral immune response to mutans streptococci associated with dental caries	Mayor en niños enfermos	No
	Bagherian et al, 2008.	Comparison of the salivary immunoglobulin concentration levels between children with early childhood caries and caries-free children	Mayor en niños enfermos	No

	Wu et al, 2020	Association between salivary s-IgA concentration and dental caries: an updated meta-analysis	Mayor en niños sanos	Si
	Koga-Ito et al, 2004.	Correlation among mutans streptococci counts, dental caries, and IgA to Streptococcus mutans in saliva	Similar en ambos grupos	No
	Shifa et al, 2008.	Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole saliva of caries-free and caries-active children	Similar en ambos grupos	No
	Naspitz et al, 1999.	Anti-Streptococcus mutans antibodies in saliva of children with different degrees of dental caries	Similar en ambos grupos	No
Inmuno— globulina G	Goncalves et al, 2003.	Salivary antibodies, amylase and protein from children with early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Bagherian et al, 2008.	Comparison of the salivary immunoglobulin concentration levels between children with early childhood caries and caries-free children	Mayor en niños enfermos	No
	Parkash et al, 1994.	Humoral immune response to mutans streptococci associated with dental caries	Mayor en niños sanos	No
	Naspitz et al, 1999.	Anti-Streptococcus mutans antibodies in saliva of children with different degrees of dental caries	Similar en ambos grupos	No
Inmuno- globulina M	Goncalves et al, 2003.	Salivary antibodies, amylase and protein from children with early childhood caries	Similar en ambos grupos	No
	Parkash et al, 1994.	Humoral immune response to mutans streptococci associated with dental caries	Similar en ambos grupos	No
	Naspitz et al, 1999.	Anti-Streptococcus mutans antibodies in saliva of children with different degrees of dental caries	Similar en ambos grupos	No
Lactoferrina	Hao et al, 2009.	Relationship of concentration of lactoferrin and lysozyme in saliva and dental caries in primary dentition	Mayor en niños enfermos	Si
	Moslemi et al, 2015.	Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries	Mayor en niños enfermos	No
Lisozimas	Moslemi et al, 2015.	Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries	Mayor en niños sanos	Si
	Bai et al, 2007.	Comparison of salivary proteins between children with early childhood caries and children without caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Lertsirivorakul et al, 2015.	Salivary Lysozyme in relation to dental caris among thai preschoolers	Mayor en niños enfermos	No
	Hao et al, 2009.	Relationship of concentration of lactoferrin and lysozyme in saliva and dental caries in primary dentition	Similar en ambos grupos	No

10.2. Anexo tabla 2. Resultados inorgánicos

Elementos inorgánicos	Autor	Estudio	Resultados	Estadísticamente significativo
Cobre	Sekhri et al, 2018.	Estimation of Trace Elements in Mixed Saliva of Caries Free and Caries Active Children	Mayor en niños sanos	Si
	Duggal et al, 1991.	A study of the relationship between trace elements in saliva and dental caries in children	Mayor en niños sanos	Si
	Watanabe et al, 2009.	Mn and Cu concentrations in mixed saliva of elementary school children in relation to sex, age, and dental caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Hussein et al, 2013.	Salivary trace elements in relation to dental caries in a group of multi-ethnic schoolchildren in Shah Alam, Malaysia	Mayor en niños enfermos	Si
	Poletto et al, 2021.	Relationship of levels of trace elements in saliva and dental caries in preschool children using total reflection X-ray fluorescence technique	Similar en ambos grupos	No
Flúor	Sekhri et al, 2018.	Estimation of Trace Elements in Mixed Saliva of Caries Free and Caries Active Children	Mayor en niños sanos	Si
Selenio	Sekhri et al, 2018.	Estimation of Trace Elements in Mixed Saliva of Caries Free and Caries Active Children	Similar en ambos grupos	No
Estroncio	Shigemi et al, 2008.	Study of salivary strontium and silver concentrations in primary school children related to dental caries	Mayor en niños enfermos	Si
Plata	Shigemi et al, 2008.	Study of salivary strontium and silver concentrations in primary school children related to dental caries	Mayor en niños enfermos	Si
Sodio	Tayab et al, 2012.	Evaluating the physicochemical properties and inorganic elements of saliva in caries-free and caries-active children. An in vivo study	Mayor en niños sanos	Si
Fosforo	Gandhy & Damle 2003.	Relation of salivary inorganic phosphorus and alkaline phosphatase to the dental caries status in children	Mayor en niños enfermos	Si
Potasio	Sekhri et al, 2018.	Estimation of Trace Elements in Mixed Saliva of Caries Free and Caries Active Children	Similar en ambos grupos	No
	Tayab et al, 2012.	Evaluating the physicochemical properties and inorganic elements of saliva in caries-free and caries-active children. An in vivo study	Mayor en niños sanos	Si
Plomo	Sekhri et al, 2018	Estimation of Trace Elements in Mixed Saliva of Caries Free and Caries Active Children	Mayor en niños enfermos	Si
	Youravong et al, 2013.	Salivary lead in relation to caries, salivary factors and cariogenic bacteria in children	Similar en ambos grupos	No
Manganeso	Watanabe et al, 2009.	Mn and Cu concentrations in mixed saliva of elementary school children	Similar en ambos grupos	No
	Hussein et al, 2013.	Salivary trace elements in relation to dental caries in a group of multi-ethnic school children in Shah Alam, Malaysia	Similar en ambos grupos	No

	Poletto et al, 2021.	Relationship of levels of trace elements in saliva and dental caries in preschool children using total reflection X-ray fluorescence technique	Mayor en niños enfermos	Si
Fierro	Watanabe et al, 2011.	Al and Fe levels in mixed saliva of children related to elution behavior from teeth and restorations	Mayor en niños enfermos	Si
	Poletto et al, 2021.	Relationship of levels of trace elements in saliva and dental caries in preschool children using total reflection X-ray fluorescence technique	Mayor en niños enfermos	No
	Hussein et al, 2013.	Salivary trace elements in relation to dental caries in a group of multi-ethnic school children in Shah Alam, Malaysia	Similar en ambos grupos	No
Aluminio	Watanabe et al, 2011.	Al and Fe levels in mixed saliva of children related to elution behavior from teeth and restorations	Mayor en niños enfermos	Si
	Poletto et al, 2021.	Relationship of levels of trace elements in saliva and dental caries in preschool children using total reflection X-ray fluorescence technique	Similar en ambos grupos	No
Zinc	Poletto et al, 2021.	Relationship of levels of trace elements in saliva and dental caries in preschool children using total reflection X-ray fluorescence technique	Similar en ambos grupos	No
	Duggal et al, 1991.	A study of the relationship between trace elements in saliva and dental caries in children	Similar en ambos grupos	No
	Hussein et al, 2013.	Salivary trace elements in relation to dental caries in a group of multi-ethnic schoolchildren in Shah Alam, Malaysia	Mayor en niños enfermos	Si
Calcio	Tavares et al, 2020.	changes in the salivary electrolytic dynamic after sucrose exposure in children with early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Tayab et al, 2012.	Evaluating the physicochemical properties and inorganic elements of saliva in caries-free and caries-active children. An in vivo study	Mayor en niños sanos	Si

10.3. Anexo tabla 3. Resultados microbiológicos

Microorganismo	Autor	Estudio	Resultados	Estadísticamente significativo
<i>S. mutans.</i>	Merit et al, 2020.	Evaluation of oral streptococci in saliva of children with severe Early Childhood Caries and caries-free	Similar en ambos grupos	Si
	Hemadi et al, 2017.	Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment	Mayor en niños enfermos	Si
	Dashper et al, 2019	Temporal development of the oral microbiome and prediction of early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Al Shukaairy et al, 2019.	A Comparative Study of Streptococcus Mutans and Lactobacilli in Mothers and Children With Severe Early Childhood Caries (SECC) Versus a Caries Free Group of Children and Their Corresponding Mothers	Mayor en niños enfermos	Si
	Zheng et al, 2021.	Analysis of oral microbial dysbiosis associated with early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Colombo et al, 2016.	Antimicrobial peptides in saliva of children with severe early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Xiao et al, 2019.	Association between Oral Candida and Bacteriome in Children with Severe EC	Mayor en niños enfermos	Si
	Fonteles et al, 2009.	Association of free amino acids with caries experience and mutans streptococci levels in whole saliva of children with early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Xiao et al, 2016.	Candida albicans Carriage in Children with Severe Early Childhood Caries (S-ECC) and Maternal Relatedness	Mayor en niños enfermos	Si
	Yang et al, 2015.	Comparison of immunological and microbiological characteristics in children and the elderly with or without dental caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Chen et al, 2015.	Comparison of Oral Microbial Profiles between Children with Severe Early Childhood Caries and Caries-Free Children Using the Human Oral Microbe Identification Microarray	Mayor en niños enfermos	Si
	Zhou et al, 2011.	Genotypic diversity of Streptococcus mutans and Streptococcus sobrinus in 3–4-year-old children with severe caries or without caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Hart et al, 2011.	Identification of Microbial and Proteomic Biomarkers in Early Childhood Caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Chaffe et al, 2014.	Maternal Oral Bacterial Levels Predict Early Childhood Caries Development	mayor en niños enfermos	Si
	Colombo et al, 2017.	Quantitative assessment of salivary oral bacteria according to the severity of dental caries in childhood	Mayor en niños enfermos	Si
Jiang et al, 2016.	Salivary Microbiome Diversity in Caries-Free and Caries-Affected Children	Mayor en niños enfermos	Si	

	Ge et al, 2008.	Streptococcus mutans and Streptococcus sanguinis Colonization Correlated with Caries Experience in Children	Mayor en niños enfermos	Si
	Villavicencio et al, 2018.	Early childhood caries, salivary and microbiological aspects among 3-to 4-year-old children in Cali, Colombia	Mayor en niños enfermos	No
<i>S. Oralis.</i>	Merit et al, 2020.	Evaluation of oral streptococci in saliva of children with severe Early Childhood Caries and caries-free	Mayor en niños enfermos	Si
	Hart et al, 2011.	Identification of Microbial and Proteomic Biomarkers in Early Childhood Caries	Mayor en niños sanos	Si
	Colombo et al, 2017.	Quantitative assessment of salivary oral bacteria according to the severity of dental caries in childhood	Similar en ambos grupos	No
<i>S. sanguis.</i>	Merit et al, 2020.	Evaluation of oral streptococci in saliva of children with severe Early Childhood Caries and caries-free	Similar en ambos grupos	No
	Hart et al, 2011.	Identification of Microbial and Proteomic Biomarkers in Early Childhood Caries	Mayor en niños sanos	Si
	Ge et al, 2008.	Streptococcus mutans and Streptococcus sanguinis Colonization Correlated with Caries Experience in Children	Mayor en niños enfermos	Si
<i>S. salivarius.</i>	Merit et al	Evaluation of oral streptococci in saliva of children with severe Early Childhood Caries and caries-free	Similar en ambos grupos	No
	Colombo et al.	Quantitative assessment of salivary oral bacteria according to the severity of dental caries in childhood	Mayor en niños sanos	Si
<i>S. sobrinus.</i>	Merit et al, 2020.	Evaluation of oral streptococci in saliva of children with severe	Similar en ambos grupos	No
	Dashper et al, 2019.	Temporal development of the oral microbiome and prediction of early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Zhou Q, et al, 2011.	Genotypic diversity of Streptococcus mutans and Streptococcus sobrinus in 3–4-year-old children with severe caries or without caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Colombo et al, 2017.	Quantitative assessment of salivary oral bacteria according to the severity of dental caries in childhood	Mayor en niños enfermos	Si
<i>S. gordonii.</i>	Merit et al, 2020	Evaluation of oral streptococci in saliva of children with severe Early Childhood Caries and caries-free	Similar en ambos grupos	No
<i>Cándida albicans.</i>	Xiao et al, 2018.	Association between Oral Candida and Bacteriome in Children with Severe ECC	Mayor en niños enfermos	Si
	Xiao et al, 2016.	Candida albicans Carriage in Children with Severe Early Childhood Caries (S-ECC) and Maternal Relatedness	Mayor en niños enfermos	Si
<i>Lactobacillus spp.</i>	Al Shukairy et al, 2006.	A Comparative Study of Streptococcus Mutans and Lactobacilli in Mothers and Children With Severe Early Childhood Caries (SECC) Versus a Caries Free Group of Children and Their Corresponding Mothers	Mayor en niños enfermos	Si
	Xiao et al, 2019.	Association between Oral Candida and Bacteriome in Children with Severe EC	Mayor en niños enfermos	Si
	Hart et al, 2011.	Identification of Microbial and Proteomic Biomarkers in Early Childhood Caries	Mayor en niños enfermos	Si

	Chaffe et al, 2014.	Maternal Oral Bacterial Levels Predict Early Childhood Caries Development	Mayor en niños enfermos	Si
	Colombo et al, 2017.	Quantitative assessment of salivary oral bacteria according to the severity of dental caries in childhood	Similar en ambos grupos	No
	Villavicencio et al, 2018.	Early childhood caries, salivary and microbiological aspects among 3- to 4-year-old children in Cali, Colombia	Similar en ambos grupos	No
<i>Provetella spp.</i>	Tánger et al, 2011.	Microbiota of severe Early childhood caries before and after therapy	Mayor en niños enfermos	Si
	Teng et al, 2015.	Prediction of Early Childhood Caries via Spatial-Temporal Variations of Oral Microbiota	Mayor en niños enfermos	Si
	Dashper et al, 2019.	temporal development of the oral microbiome and prediction of early childhood caries	Menor en niños enfermos	No
	Xiao et al, 2018.	Association between Oral Candida and Bacteriome in Children with Severe ECC	Mayor en niños enfermos	No
	Jiang et al, 2016.	Salivary Microbiome Diversity in Caries-Free and Caries-Affected Children	Mayor en niños enfermos	Si
	Zhu et al, 2018.	The Predictive Potentiality of Salivary Microbiome for the Recurrence of Early Childhood Caries	Mayor en niños enfermos	Si
<i>Veillonella spp.</i>	Dashper et al, 2019.	Temporal development of the oral microbiome and prediction of early childhood caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Xiao et al, 2018.	Association between Oral Candida and Bacteriome in Children with Severe ECC	Mayor en niños enfermos	No
	Jiang et al, 2016.	Salivary Microbiome Diversity in Caries-Free and Caries-Affected Children	Mayor en niños enfermos	Si
<i>Scardovia wiggisiae.</i>	Xiao et al, 2018.	Association between Oral Candida and Bacteriome in Children with Severe ECC	mayor en niños enfermos	Si
	Colombo et al, 2017.	Quantitative assessment of salivary oral bacteria according to the severity of dental caries in childhood	mayor en niños enfermos	Si
<i>Actinomyces spp.</i>	Ma et al, 2015.	Comparison of Oral Microbial Profiles between Children with Severe Early Childhood Caries and Caries-Free Children Using the Human Oral Microbe Identification Microarray	Mayor en niños enfermos	Si
	Hart et al, 2011.	Identification of Microbial and Proteomic Biomarkers in Early Childhood Caries	Mayor en niños enfermos	Si
	Jiang et al, 2016.	Salivary Microbiome Diversity in Caries-Free and Caries-Affected Children	Mayor en niños enfermos	Si
<i>Capnocytophaga.</i>	Zhu et al, 2018.	The Predictive Potentiality of Salivary Microbiome for the Recurrence of Early Childhood Caries	Mayor en niños con caries	Si
<i>Rothia dentocariosa.</i>	Jiang et al, 2016.	Salivary Microbiome Diversity in Caries-Free and Caries-Affected Children	Mayor en niños con caries	Si
<i>Porphyromonas spp.</i>	Ma et al, 2015.	Comparison of Oral Microbial Profiles between Children with Severe Early Childhood Caries and Caries-Free Children Using the Human Oral Microbe Identification Microarray	Mayor en niños con caries	Si

<i>Bifidobacterium spp.</i>	Colombo et al, 2017.	Quantitative assessment of salivary oral bacteria according to the severity of dental caries in childhood	mayor en niños con caries	Si
<i>Fusobacterium spp.</i>	Jiang et al, 2016.	Salivary Microbiome Diversity in Caries-Free and caries-Affected Children	Mayor en niños sanos	Si
	Zhu et al, 2018.	The Predictive Potentiality of Salivary Microbiome for the Recurrence of Early Childhood Caries	Mayor en niños con caries	Si
<i>Leptotrichia spp.</i>	Jiang et al, 2016.	Salivary Microbiome Diversity in Caries-Free and Caries-Affected Children	Mayor en niños sanos	Si
	Zhu et al, 2018.	The Predictive Potentiality of Salivary Microbiome for the Recurrence of Early Childhood Caries	Mayor en niños con caries	Si

En las tablas se describen los estudios analizados con sus respectivos autores, el nombre del estudio, el resultado de las diferencias de niños sanos y enfermos con respecto a cada componente salival y si es o no estadísticamente significativo. Además, en verde se resaltan los niños sanos, en naranja aquellos enfermos de CTI y en amarillo cuando el resultado era similar en ambos grupos. Además, se destaca en azul cuando el resultado no es estadísticamente significativo.