



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**

**“ACTUALIZACIÓN DE LOS MECANISMOS NEUROLÓGICOS
INVOLUCRADOS EN LA SALIVACIÓN, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA
EXPLORATORIA”**

**MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO
DE CIRUJANO DENTISTA
ALUMNOS: CARLOS MÉNDEZ CARRASCO
KARINA VALDÉS GAETE
PROFESOR GUÍA: DR. MARCELO SÁNCHEZ ASTORGA**

Talca – Chile
2018

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN
DE MEMORIAS DE PREGRADO Y TESIS DE POSTGRADO**

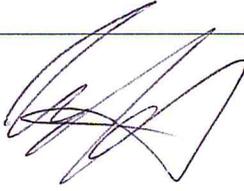
Yo, **Carlos Antonio Méndez Carrasco**, cédula de Identidad N° **18.044.092-5**, autor de la memoria o tesis que se señala a continuación, **SI** autorizo a la Universidad de Talca para publicar en forma total o parcial, tanto en formato papel y/o electrónico, copias de mi trabajo.

Esta autorización se otorga en el marco de la Ley N° 20.435 que modifica la Ley N° 17.336 sobre Propiedad Intelectual, con carácter gratuito y no exclusivo para la Universidad.

| | |
|---|---|
| Título de la memoria o tesis: | ACTUALIZACIÓN DE LOS MECANISMOS NEUROLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LA SALIVACIÓN, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA |
| Unidad Académica: | DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA. |
| Carrera o Programa: | ODONTOLOGÍA |
| Título y/o grado al que se opta: | CIRUJANO DENTISTA |
| Nota de calificación | 6.3 |

Timbre Escuela



| | |
|------------------------|--|
| Firma de Alumno |  |
| Rut: | 18.044.092-5 |
| Fecha: | 07/01 /20019 |

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN
DE MEMORIAS DE PREGRADO Y TESIS DE POSTGRADO**

Yo, **Karina Alejandra Valdés Gaete**, cédula de Identidad N° 17.680.723-7, autor de la memoria o tesis que se señala a continuación, **SI** autorizo a la Universidad de Talca para publicar en forma total o parcial, tanto en formato papel y/o electrónico, copias de mi trabajo.

Esta autorización se otorga en el marco de la Ley N° 20.435 que modifica la Ley N° 17.336 sobre Propiedad Intelectual, con carácter gratuito y no exclusivo para la Universidad.

| | |
|---|---|
| Título de la memoria o tesis: | ACTUALIZACIÓN DE LOS MECANISMOS NEUROLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LA SALIVACIÓN, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA |
| Unidad Académica: | DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA. |
| Carrera o Programa: | ODONTOLOGÍA |
| Título y/o grado al que se opta: | CIRUJANO DENTISTA |
| Nota de calificación | 6.3 |

Timbre Escuela



**Firma de
Alumno**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Karina Valdés Gaete".

Rut: 17680723-7

Fecha: 08/01/2019

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Introducción | 6 |
| 1.1 Pregunta de investigación..... | 7 |
| 2. Objetivos..... | 8 |
| 2.1 Objetivo General | 8 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 8 |
| 3. Revisión Bibliográfica | 9 |
| 3.1 La saliva y sus funciones..... | 9 |
| 3.2 Glándulas salivales | 10 |
| 3.3 Sistema Nervioso Autónomo; funcionamiento, neurotransmisores y receptores.. | 12 |
| 3.3.1 Funcionamiento..... | 12 |
| 3.3.2 Neurotransmisores..... | 15 |
| 3.3.3 Receptores | 16 |
| 3.4 Reflejo de salivación | 17 |
| 3.4.1 Receptor sensitivo | 20 |
| 3.4.2 Vías aferentes | 27 |
| 3.4.3 Centros integradores..... | 27 |
| 3.4.4 Vías Eferentes | 30 |
| 3.5 Hiposalivación..... | 30 |
| 3.6 Revisión sistemática exploratoria..... | 32 |
| 4. Diseño Y Metodología..... | 35 |
| 4.1 Diseño de estudio | 35 |
| 4.2 Fuentes de información | 35 |
| 4.3 Estrategia de búsqueda | 36 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.4 | Criterios de elegibilidad | 37 |
| 4.5 | Selección y clasificación de los estudios..... | 39 |
| 4.6 | Extracción de datos | 42 |
| 4.7 | Evaluación de calidad de las revistas de los artículos seleccionados..... | 42 |
| 5. | Conflictos De Interés | 44 |
| 6. | Aspectos Bioéticos..... | 45 |
| 7. | Resultados..... | 46 |
| 7.1 | Resultados de la búsqueda y análisis bibliométrico | 46 |
| 7.2 | Resumen de los artículos seleccionados..... | 52 |
| 7.2.1 | Centros moduladores del sistema nervioso central (SNC): Se detectan nuevas funciones a centros integradores conocidos y aparecen nuevas estructuras de integración. | 53 |
| 7.2.2 | Neuropéptidos: Participan en la secreción salival, flujos sanguíneo glandular y protección neuronal..... | 58 |
| 7.2.3 | Sistema nervioso autónomo parasimpático (SNAP): El SNAP participa en la regeneración glandular y selectivamente en el control del flujo sanguíneo glandular. | 62 |
| 7.2.4 | Sistema nervioso autónomo simpático (SNAS): La vía simpática responde a estímulos de isquemia y a alteraciones en la dieta..... | 64 |
| 7.2.5 | Uniones celulares estrechas (TJ): Las modificaciones de las uniones celulares estrechas aumentan la secreción salival..... | 66 |
| 8. | Discusión | 70 |
| 9. | Conclusión..... | 86 |
| 10. | Referencias..... | 87 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA N° 1 ANATOMÍA DE UN ACINO..... | 11 |
| FIGURA N° 2 ORGANIZACIÓN PERIFÉRICA DEL SNA Y SUS NEUROTRANSMISORES . | 14 |
| FIGURA N° 3 ESQUEMA DEL ARCO REFLEJO | 19 |
| FIGURA N° 4 VÍAS DEL GUSTO Y CENTROS INTEGRADORES | 21 |
| FIGURA N° 5. VÍA DEL OLFATO Y CENTROS INTEGRADORES | 24 |
| FIGURA N° 6 VÍAS DEL TACTO Y EL CALOR..... | 26 |
| FIGURA N° 7 REFLEJO DE SALIVACIÓN Y CENTROS INTEGRADORES | 29 |
| FIGURA N° 8 DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS..... | 39 |
| FIGURA N° 9 DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS..... | 46 |
| FIGURA N° 10 INTEGRACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS..... | 83 |

ÍNDICE DE CUADROS

| | |
|---|----|
| CUADRO N° 1 COMPARACIÓN ENTRE REVISIÓN NARRATIVA, REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA Y REVISIÓN SISTEMÁTICA CLÁSICA..... | 33 |
| CUADRO N° 2 PROTOCOLO METODOLOGICO PARA REALIZAR REVISIONES SISTEMÁTICAS EXPLORATORIA | 34 |
| CUADRO N° 3 ASOCIACIÓN DE TÉRMINOS MESH Y TÉRMINOS LIBRES..... | 36 |
| CUADRO N° 4 ENCUESTA PRISMA MODIFICADA PARA ANÁLISIS DEL TEXTO COMPLETO DE LOS ARTÍCULOS..... | 41 |
| CUADRO N° 5 RESUMEN DE RESULTADOS | 42 |
| CUADRO N° 6 EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LAS REVISTAS A LA CUAL PERTENECEN LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS | 43 |

| | |
|--|----|
| CUADRO N° 7 EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LAS REVISTAS A LA CUAL PERTENECEN LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS | 48 |
| CUADRO N° 8 RELEVANCIA DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS | 50 |
| CUADRO N° 9 CENTROS INTEGRADORES. | 54 |
| CUADRO N° 10 RESULTADOS DE NEUROPEPTIDOS..... | 59 |
| CUADRO N° 11 RESULTADOS DE SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO PARASIMPÁTICO. | 62 |
| CUADRO N° 12 RESULTADOS SE SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO SIMPÁTICO..... | 64 |
| CUADRO N° 13 RESULTADOS DE UNIONES CELULARES ESTRECHAS..... | 66 |

1. Introducción

La saliva es un líquido presente en la cavidad bucal y es secretado por las glándulas salivales. Su secreción tiene por objetivo la protección de los tejidos orales, participar en la digestión, regular el pH oral y generar un arrastre mecánico de sustancias (Hernández, 2012).

Se sabe que los mecanismos neuronales involucrados en su elaboración y secreción comienzan con una estimulación sensitiva y mecánica de receptores ubicados en la cavidad oral. Estas señales son enviadas por vías aferentes de los nervios trigémino, facial y glossofaríngeo a los centros superiores integradores de información, ubicados en el tronco encefálico y el cerebro, donde se procesa la información y se elabora una respuesta. Esta última, mediante vías simpáticas o parasimpáticas, estimula las glándulas salivales provocando un cambio en la calidad y/o cantidad del flujo salival (Linden, 1999; Proctor, 2007; Speirs, 1984).

Una alteración en estos mecanismos puede provocar una disminución de la secreción salival, que cuando es constante, puede producir hiposialia. Esta es una enfermedad de relativa frecuencia, muchas veces sin causa aparente, que genera gran incomodidad en el paciente y deteriora las estructuras orales. Actualmente existen sólo tratamientos paliativos. a corto plazo, con muchos efectos secundarios y que no resuelven el problema (Proctor 2016).

La mayoría de los estudios se han centrado en analizar el rol de las estructuras efectoras en esta disminución de la saliva, siendo los componentes aferentes (Ekström, 2012; Proctor, 2007) y los centros integradores a nivel de sistema nervioso central, los menos estudiados y manteniéndose muchas incógnitas en esta área.

Esta revisión sistemática exploratoria (Scoping review) tiene como objetivo, actualizar el conocimiento científico publicado, respecto a los mecanismos neurológicos de la producción y secreción salival, mediante la recopilación, descripción y análisis de la investigación realizada en los últimos seis años. Finalmente, con estos resultados, contribuir a generar nuevas investigaciones que mejoren los protocolos de tratamiento de la hiposalivación.

1.1 Pregunta de investigación

¿Qué es lo nuevo que nos aporta la literatura científica, acerca de los mecanismos neurológicos que participan en la salivación?

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

“Determinar el avance en la investigación de los mecanismos neurológicos involucrados en la producción y secreción de saliva, durante el periodo 2013/2018”.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar, actualizar y describir la literatura científica disponible sobre mecanismos neurológicos involucrados en la producción y secreción de saliva.
- Sintetizar la información recabada de la revisión sistemática exploratoria de la literatura sobre mecanismos neurológicos de la salivación.

3. Revisión Bibliográfica

3.1 La saliva y sus funciones

La saliva es un líquido alcalino, transparente, acuoso y en ocasiones viscoso, que es secretado por las glándulas salivales. Está compuesta en un 99% de agua, mientras que el 1% restante lo constituyen moléculas orgánicas e inorgánicas, como proteínas y sales minerales (Echeverri, 1995).

La saliva es fundamental para mantener la salud de las estructuras orales y tracto digestivo alto, protegiéndola del desgaste y la fricción, por medio de una fina capa de consistencia viscosa. Participa, además, en la digestión, ayuda a la formación del bolo alimenticio y regula el gusto mediante la dilución de sustancias. La saliva, presenta en su composición inmunoglobulinas y enzimas, que le otorgan propiedades antimicrobianas. Previene la desmineralización excesiva del esmalte dental, evitando la formación de caries, debido a que diluye y elimina los azúcares y otros componentes por medio del arrastre mecánico, junto a esto, regula el pH oral ya que actúa como tampón o buffer manteniendo el equilibrio entre la desmineralización / remineralización del diente, atenuando el progreso de lesiones de caries al momento de la ingesta de alimentos. Una alteración en su composición o una inadecuada secreción impide que cumpla sus funciones, alterando la calidad de vida de los pacientes (Echeverri 1995; Ekström, 2012; Llena Puy, 2006).

3.2 Glándulas salivales

Anatómicamente, las glándulas salivales se dividen en dos grupos; las mayores y las menores. Las mayores, representan aproximadamente el 90% del volumen de saliva y las menores, el volumen restante. Las glándulas salivales mayores corresponden a la glándula parótida, submandibular y sublingual; son de gran tamaño, bilaterales y secretan su contenido en la cavidad oral por medio de conductos principales. Las glándulas salivales menores se distribuyen en toda la mucosa oral y no sobrepasan los 5 milímetros de tamaño (Llena Puy, 2006; Jornet, 2002).

La unidad básica de las glándulas salivales son los acinos; agrupaciones de células secretoras llamadas células acinares. Estas y los conductos excretores o sistema ductal forman el parénquima de la glándula (Ver figura N°1). Rodeando a las células acinares, se encuentran las células mioepiteliales, las cuales se contraen para generar la excreción de saliva. A partir de cada acino se genera un conducto formado por células epiteliales de revestimiento (Llena Puy, 2006; Jornet, 2002).

Existen 3 tipos de acinos; serosos, mucosos y mixtos. Los acinos mucosos son los de mayor volumen y producen una saliva rica en mucina, ubicados, principalmente, en la glándula sublingual y las glándulas menores. Los acinos serosos secretan una saliva rica en proteínas distintas a la mucina, como la glándula parótida. Los acinos mixtos están conformados por ambos tipos, serosos y mucosos, y su producto es una mezcla de ambas

secreciones (Finn, 2001; Llena Puy, 2006). Las glándulas submandibulares contienen una población mixta de células acinares, produciendo ambas secreciones.

FIGURA N° 1 ANATOMÍA DE UN ACINO.

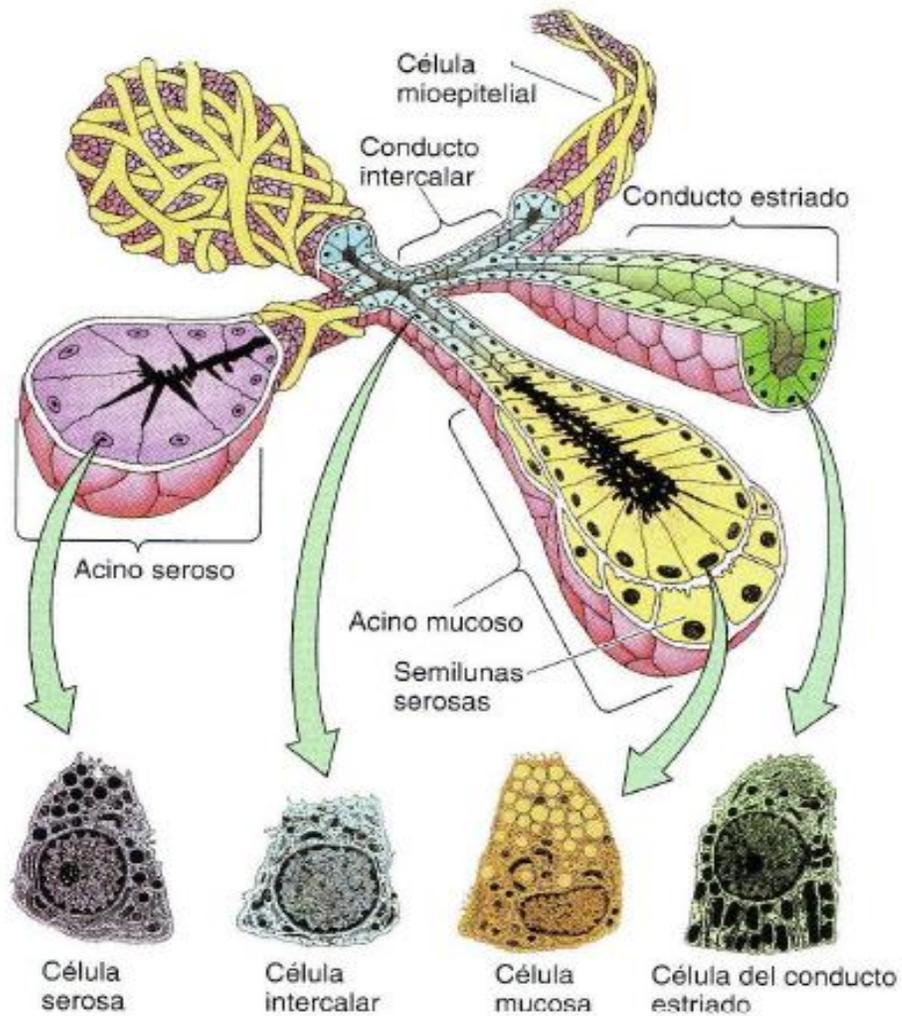


Figura N°1: Esquema del acino. (Gartner, 2002, p. 393).

3.3 Sistema Nervioso Autónomo; funcionamiento, neurotransmisores y receptores

3.3.1 Funcionamiento

El proceso de secreción salival depende de la inervación del sistema nervioso autónomo (SNA), parte del sistema nervioso que se encarga de la regulación de las funciones involuntarias del organismo. Tiene un rol regulador de la homeostasis interna en las respuestas adaptativas frente a cambios del ambiente, controlando la presión arterial, frecuencia cardíaca, la motilidad, secreciones digestivas, la sudoración y la temperatura corporal, entre otras funciones. La regulación de las funciones descritas se realiza por medio de reflejos viscerales autónomos, donde la información aferente sensitiva proveniente de los órganos periféricos, se transmite a los centros ubicados en la médula espinal, tronco del encéfalo y el hipotálamo. Desde acá se elabora una respuesta refleja para controlar la actividad del órgano efector. Ciertas zonas de la corteza cerebral, principalmente la corteza límbica, influyen en el control autónomo (Navarro, 2002; Willard, 2006).

Las respuestas reflejas subconscientes se envían al órgano efector por medio de sus dos componentes principales del sistema nervioso autónomo, denominados sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático (Navarro, 2002).

Los nervios del sistema nervioso simpático que se dirigen desde la médula hacia el órgano efector están compuestos de dos neuronas; una preganglionar y otra postganglionar. El soma de la neurona preganglionar se localiza en la médula espinal, entre el primer segmento torácico (T_1) y los segmentos lumbares 1-2 (L_{1-2}), su axón se aleja hasta hacer sinapsis con una segunda neurona, llamada neurona postganglionar, cuyo soma está en un ganglio autonómico y cuyo axón será quien inerve y estimule los órganos diana o efectores (Barret, 2010). Anatómicamente, observamos que sus ganglios se sitúan cerca de la médula espinal, en consecuencia, las fibras postganglionares tienen un trayecto relativamente largo.

Por otra parte, en la división parasimpática, el soma de la neurona preganglionar se encuentra en la médula espinal en dos ubicaciones; la craneana, cuyas primeras neuronas se ubican en el tronco cerebral y una segunda ubicación, en las vértebras sacras, en la porción inferior de la médula (segmentos S_2-S_4). Los axones de las primeras neuronas parasimpáticas se caracterizan por ser muy largos y alcanzan la estructura misma del órgano blanco antes de hacer contacto con la segunda neurona. Es decir, el ganglio está en el órgano mismo y el axón de la segunda neurona es muy corto (Barret, 2010). En la figura N°2 se detalla lo anterior.

FIGURA N° 2 ORGANIZACIÓN PERIFÉRICA DEL SNA Y SUS NEUROTRANSMISORES

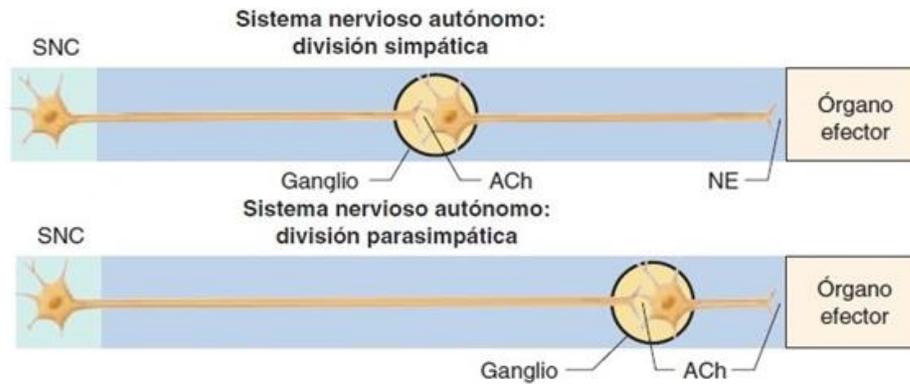


Fig. N°2. Disposición periférica de las neuronas autonómicas y la de sus neurotransmisores; ACh: acetilcolina; DA: dopamina NE: noradrenalina. (Barrert, 2010).

La estimulación autonómica de las glándulas salivales, se produce por acción combinada de ambos sistemas, simpático y parasimpático, que más que tener acciones antagónicas como en el resto de los órganos, tiene acciones complementarias y muchas veces sinérgicas. Ambos modifican tanto la cantidad como la calidad de la saliva producida. La estimulación parasimpática induce una secreción más acuosa y con menos cantidad de proteínas, mientras que el sistema simpático produce un flujo más viscoso y con mayor cantidad de proteínas (Proctor, 2007; Romo, 2011).

Es importante recordar que la composición salival inicial o primaria, es modificada en su traslado desde la región acinar al sistema de conductos. En su etapa acinar, la saliva primaria, es isotónica con respecto al plasma, es decir, sus concentraciones electrolíticas son similares. A medida que se traslada por el sistema de ductos hacia la cavidad oral, se va modificando la concentración de estos; el sodio y cloro son reabsorbidos mientras que el potasio es secretado, transformándose en la saliva secundaria, hipotónica. La saliva de

reposo es hipotónica, ligeramente alcalina, y rica en potasio, debido a que sufre todo el proceso de transformación de primaria a secundaria, mientras que la saliva estimulada se mantiene más isotónica, debido a que su paso por el sistema de ductos es más rápido y no se alcanza a modificar la concentración de electrolitos (Romo 2011).

3.3.2 Neurotransmisores

Los neurotransmisores (NT), son moléculas que traspasan información de una neurona a otra y para ello se liberan en el espacio sináptico, donde pueden contactar con la neurona siguiente. Los NT son mantenidos en vesículas intracitoplasmáticas y al momento de la estimulación nerviosa son transportados hacia la membrana celular terminal, donde por un proceso de exocitosis son liberados al espacio sináptico, lo que les permite unirse a sus respectivos receptores postsinápticos (Barret 2010).

Existe un grupo diverso de sustancias que cumplen este rol y se pueden dividir en moléculas pequeñas y grandes. Las pequeñas corresponden a acetilcolina (ACh), a aminoácidos individuales como glutamato, GABA, aspartato, glicina y las aminas biógenas como la dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina e histamina. Las grandes, corresponden a los neuropéptidos, moléculas transmisoras compuestas por 3-36 aminoácidos como la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que se encuentran en el sistema nervioso central y periférico e influyen en la salivación (Bahena, 2000; Barret 2010).

Los principales neurotransmisores del SNA son la acetilcolina (ACh) y la noradrenalina (NA). Las fibras que secretan acetilcolina se denominan fibras colinérgicas y las que liberan noradrenalina, adrenérgicas. En la salivación, todas las neuronas parasimpáticas y las simpáticas preganglionares son de tipo colinérgicas. En tanto, las fibras postganglionares simpáticas son adrenérgicas (Bahena, 2000; Barret, 2010).

En el proceso de salivación, además, de los neurotransmisores principales (ACh y NA), existen otros transmisores involucrados; neuropéptido Y (NPY), neuroquinina A (NKA), sustancia P (SP), péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido activador del adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP), óxido nítrico sintasa (NOS) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Todos se han detectado en las vías parasimpáticas y/o simpáticas (Proctor 2007).

3.3.3 Receptores

Los receptores, son complejos proteicos que al ser estimulados por diversas señales, generan cascadas de señalización al interior de las células, las que finalmente provocan una respuesta por parte de estas. Los receptores son de tipo colinérgicos si se unen a la acetilcolina o adrenérgicos, si se unen a la noradrenalina. Los receptores colinérgicos se dividen en receptores nicotínicos y muscarínicos, mientras que los receptores adrenérgicos, en alfa y beta (Barret, 2010; Proctor, 2007).

Los receptores colinérgicos nicotínicos, se encuentran a nivel de la sinapsis preganglionar, tanto en la división simpática como parasimpática. Los receptores colinérgicos muscarínicos, por su parte, se encuentran en la membrana de las células glandulares, donde predominan los receptores muscarínicos tipo 3 y 1. Ambos receptores, son asociados a proteína G y la vía de activación es a través de la producción de inositol trifosfato (IP3), diacilglicerol y el consecuente aumento del calcio intracelular. Todas estas vías, finalmente producen la exocitosis de vesículas de proteínas salivales (Barret, 2010; Baum, 1999; Gallacher, 1999; Proctor, 2006; Proctor, 2007).

Los receptores adrenérgicos corresponden a receptores alfa (1 y 2) y beta (1 y 2) y se ubican en la membrana de las células acinares de las glándulas salivales y en las células endoteliales en los vasos sanguíneos que rodean a la glándula. También corresponden a receptores asociados a proteína G. Los receptores α_1 , producen una secreción viscosa y espesa, mientras que los β , regulan la liberación de amilasa salival (Barret, 2010).

3.4 Reflejo de salivación

Un arco reflejo es la unidad básica y más simple de la actividad nerviosa integrada. Permite la recepción de un estímulo, la integración de dicha información y la elaboración involuntaria de una respuesta (Purves, 2008).

La saliva, es producto de la activación de un arco reflejo, involucra las vías y estructuras del sistema nervioso autónomo y al tronco encefálico. Como se muestra en el esquema de la figura N°3, de manera muy general, en el arco reflejo salivatorio, se generan estímulos orales, que viajan por vías aferentes hasta centros integradores del bulbo raquídeo; núcleo del tracto solitario y núcleos salivales, para generar una respuesta que es devuelta por las vías eferentes hasta las glándulas salivales (Ekström, 2012).

La presencia de este arco reflejo involuntario ha sido ampliamente estudiada. Se sabe, por ejemplo, que en ratas descerebradas la secreción salival se produce sin alteraciones, en respuesta a estímulos moderados en las estructuras orales. El tronco encefálico, por tanto, es capaz de llevar a cabo el proceso en forma independiente, sin la regulación del encéfalo anterior (Purves, 2008).

FIGURA N° 3 ESQUEMA DEL ARCO REFLEJO

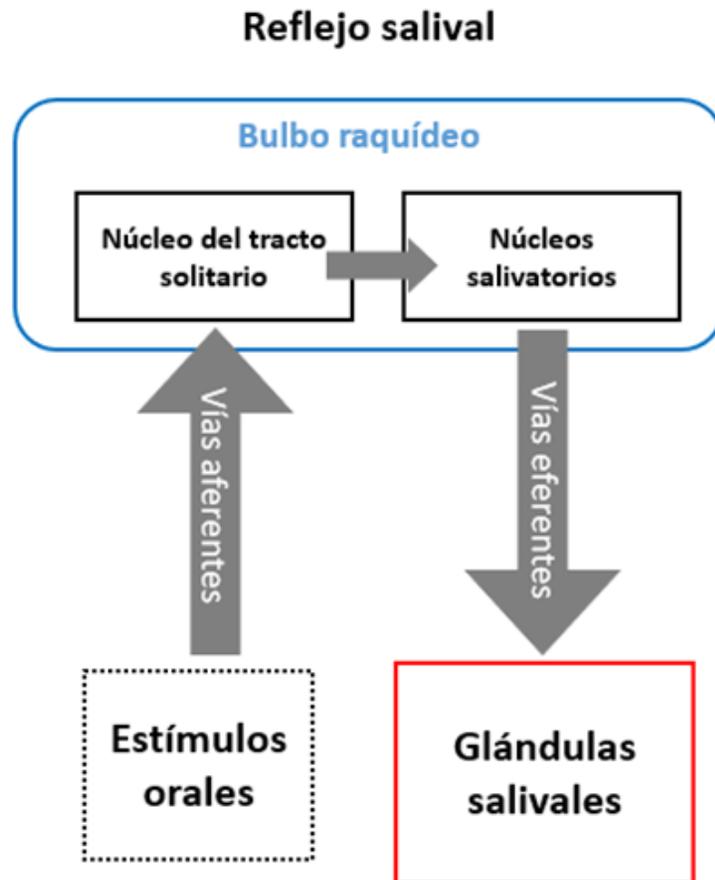


Figura N°3: Los estímulos orales son enviados por diversas vías aferentes hacia el núcleo del tracto solitario, el cual excita a los núcleos salivatorios, generando una respuesta, la que mediante diversas vías eferentes provoca la respuesta salival. Esquema creado por los autores; Méndez, C. Valdés, K. 2018.

Los elementos básicos de este arco reflejo; un receptor sensitivo, vías aferentes, centros integradores, vías eferentes y un órgano efector, son ciertamente, un poco más complejos y serán detallados en las siguientes páginas.

3.4.1 Receptor sensitivo

El proceso de secreción comienza con diversos estímulos detectados por células especializadas denominadas receptores sensitivos, los cuales pueden captar uno o varios estímulos específicos. En la cavidad oral los receptores más importantes son los quimiorreceptores, termorreceptores y mecanorreceptores, siendo el estímulo químico del gusto, el más importante para comprender el reflejo y la estimulación salival (Barret, 2010), los que serán descritos a continuación:

Gusto. El sentido del gusto es de tipo químico y uno de los estímulos más importantes en el proceso de salivación. Ayuda a determinar si un determinado alimento se debe ingerir o no. Cuando un alimento está en la boca las sustancias químicas de este, interactúan con los receptores, estimulando las células gustativas en la lengua, faringe, paladar blando y parte superior del esófago. Este estímulo viaja por la rama cuerda del tímpano del nervio facial (nervio craneal VII), rama lingual del glossofaríngeo (nervio craneal IX) y rama laríngea superior del nervio vago (nervio craneal X) hasta el núcleo del tracto solitario en el búlbo raquídeo. Esta zona también es llamada núcleo gustativo y desde aquí se conecta con varias otras áreas superiores, hacia el tálamo; a distintas zonas de la corteza, como la ínsula del lóbulo temporal, el opérculo del lóbulo frontal, el área cortical gustativa secundaria en la corteza orbitofrontal, (que responde a estímulos gustativos, olfatorios, visuales y somatosensitivos, permitiendo la percepción consciente de estos estímulos); hacia el hipotálamo y la amígdala (Ver figura N°4). Estudios indican que independiente del tipo de

estimulación del gusto (dulce, ácido, salado o amargo), se excitan alrededor de 4 a 5 regiones de la corteza (Barret, 2010; Ekström, 2012, Proctor, 2007; Purves 2008).

FIGURA N° 4 VÍAS DEL GUSTO Y CENTROS INTEGRADORES

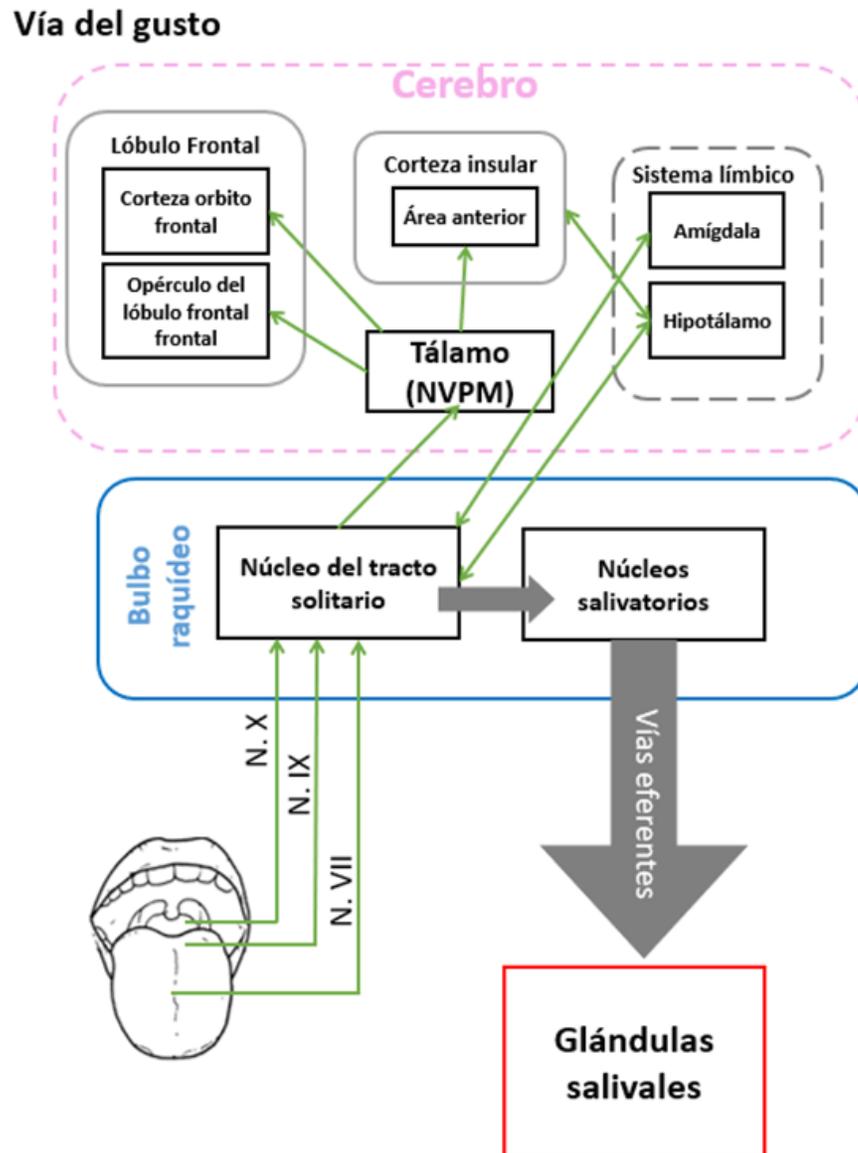


Figura N°4. La información gustativa es transmitida por el nervio facial (N. VII), nervio glossofaríngeo (N. IX) y el nervio vago (N. X) al núcleo del tracto solitario, área gustativa primaria, este envía la información al

tálamo, la amígdala y el hipotálamo. La información transmitida al tálamo se proyecta distintas áreas del lóbulo frontal lo que permite la percepción consciente de la información. La ínsula, la amígdala y el hipotálamo procesan la información gustativa para enviar una respuesta salival. Esquema creado por los autores; Méndez, C. Valdés, K. 2018.

Olfato. El estímulo químico, llamado sustancia odorífera, interactúa con el epitelio olfatorio, donde existen receptores que proyectan sus axones hacia una estructura llamada bulbo olfatorio, pequeña prolongación de la corteza cerebral, ubicado sobre el hueso etmoides, sobre las fosas nasales y cuya función es la de integrar este tipo de estímulos y dirigirlos hacia cinco zonas de la corteza olfatoria: el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, la corteza piriforme en el lóbulo temporal, la amígdala y corteza entorrinal. La corteza piriforme es un centro de procesamiento de información que envía información a dos áreas de procesamiento; el tálamo y la corteza frontal. El tálamo integra la información olfativa y la transmite a la corteza orbitofrontal. La corteza orbitofrontal y la corteza frontal, finalmente, permiten la distinción consciente del olor. El olfato también tiene proyecciones a estructuras del sistema límbico, como la amígdala, la cual, a su vez, envía axones al hipotálamo, permitiendo reacciones emocionales del olfato (Barret, 2010; Purves 2008).

El olor de los alimentos desencadena una respuesta en las glándulas salivales en humanos. Se sabe desde hace bastante tiempo, que los olores de ciertos alimentos aumentan la secreción salival de las glándulas submandibular y sublingual excepto en la parótida. En estudios posteriores se reafirma que estímulos odoríferos aumentan la secreción salival, sin embargo, al comparar estos con el gusto, el tacto y el olor, el aumento del flujo salival es menor (Engelen, 2003; Proctor 2007). En la figura N°5 se muestran la vía del olfato y como se integra esta información.

FIGURA N° 5. VÍA DEL OLFATO Y CENTROS INTEGRADORES

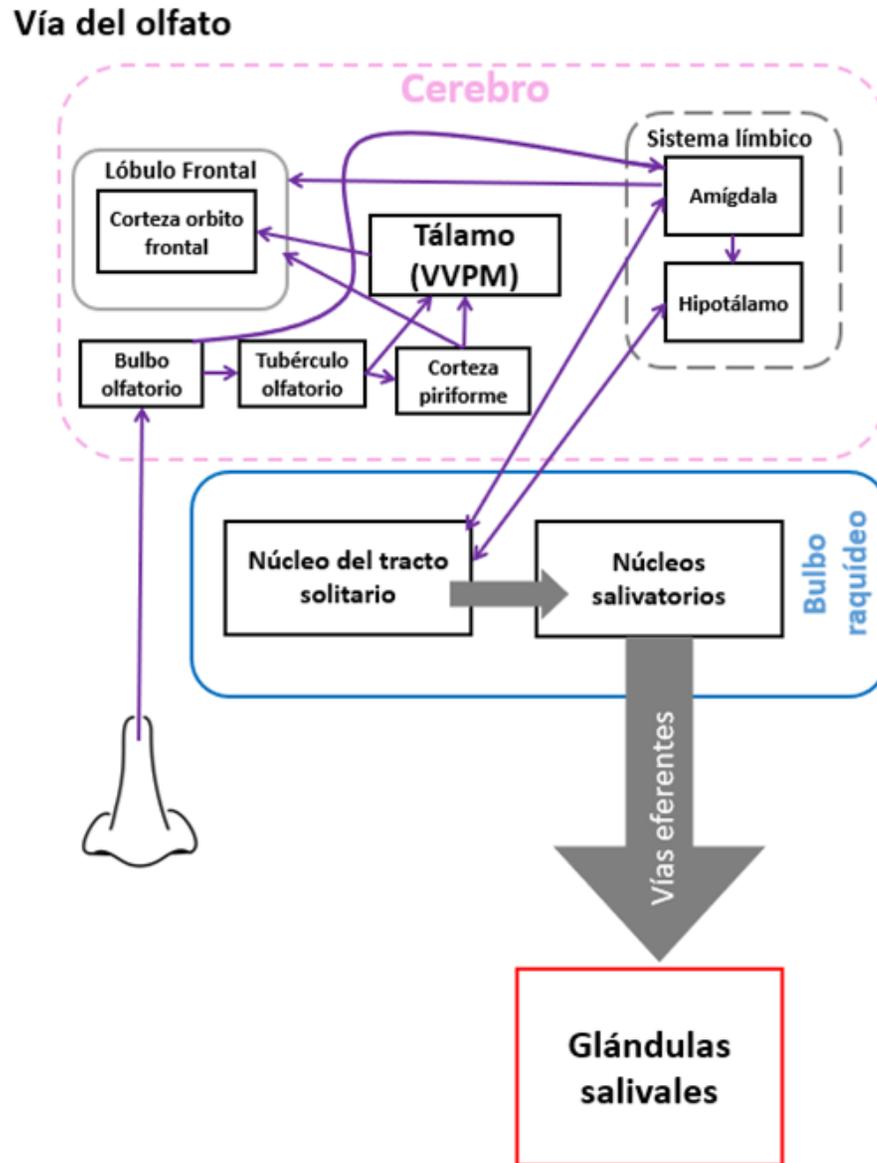


Figura N°5. Los receptores del epitelio nasal envían la información al bulbo olfatorio, desde aquí al tubérculo olfatorio el cual tiene como función, mediante relevos a la corteza piriforme y el tálamo, enviar la información al lóbulo frontal para la discriminación consciente del olor. El tubérculo olfatorio tiene también como función transmitir la información a la amígdala y el hipotálamo para integrar información emocional asociada al olor. Esquema creado por los autores; Méndez, C. Valdés, K. 2018.

Tacto y temperatura. La información de la temperatura y textura de los alimentos se envía por el sistema somatosensitivo trigeminal, hacia el tálamo y la corteza somatosensorial, del lóbulo parietal (área principal de integración de estímulos táctiles) y la ínsula. Las estructuras orales y faciales son inervadas por el nervio trigémino (Nervio craneal V), quien envía señales de dolor, tacto, temperatura y propiocepción. Cada una de sus tres ramas está formada por la prolongación periférica del axón neuronal cuyo soma está ubicado en el ganglio trigeminal, desde aquí, se prolonga otro axón hacia el complejo trigeminal del tronco encefálico (compuesto del núcleo mesencefálico, bulboespinal y el núcleo principal), donde hace sinapsis con el núcleo principal, en caso de un estímulo mecanosensitivo o con el núcleo espinal, en caso de estímulo termoalgésico. Desde estos dos últimos núcleos (espinal y principal), otra neurona asciende al tálamo y la corteza somatosensorial y a la ínsula para procesar dicha información (Barret, 2010; Purves 2008; Verhagen, 2004).

Finalmente, la estimulación mecanosensitiva, junto a la de temperatura de los alimentos, son integradas y procesadas a nivel cortical, originando la percepción del sabor tal como lo conocemos, generando información crucial para evocar la secreción salival (Ver figura N°6). Se sabe, sin embargo, que el estímulo masticatorio por sí solo no aumenta el flujo salival (Anderson, 1996; Ekström, 2012).

FIGURA N° 6 VÍAS DEL TACTO Y EL CALOR

Vía del tacto y temperatura

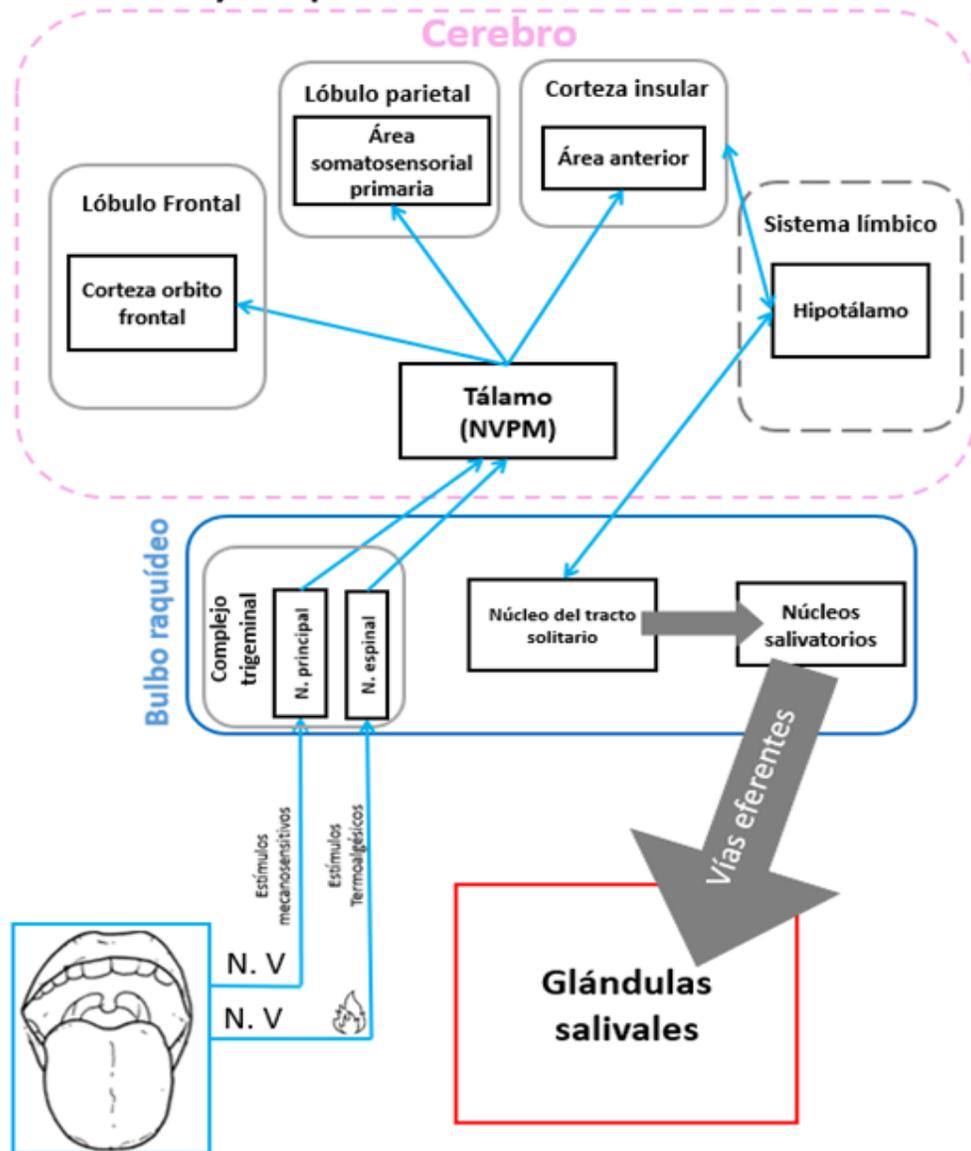


Figura N°6. Los receptores ubicados en las diversas estructuras orales envían la información somatosensitiva y termoalgésica mediante el nervio trigémino (N. V) a dos núcleos en el complejo trigeminal del bulbo raquídeo, desde aquí se transmite al tálamo, el cual se encarga de procesar la información y transportarla a distintas estructuras para su integración, destacando la corteza somatosensorial primaria en el lóbulo parietal y la corteza insular, quien integra la información del alimento y junto con el hipotálamo transmite una respuesta salival idónea. Esquema creado por los autores; Méndez, C. Valdés, K. 2018.

3.4.2 Vías aferentes

Luego de ser estimulados los diversos receptores sensitivos a nivel periférico, estos envían su información, a través de fibras aferentes del nervio facial, por su rama cuerda del tímpano; la rama lingual del glossofaríngeo; rama sensitiva del trigémino, rama laríngea del nervio vago y nervio olfatorio, hasta los centros integradores a nivel de sistema nervioso central, principalmente, al núcleo del tracto solitario y posteriormente a los núcleos salivatorios, superiores e inferiores, ubicados en la unión del bulbo raquídeo y la protuberancia anular, en el tronco encefálico (Hector, 1999; Purves, 2008; Speirs,1984; Willard, 2006).

3.4.3 Centros integradores

Los centros integradores corresponden a la parte del sistema nervioso encargada de centralizar y analizar la información aferente y elaborar una respuesta adecuada.

En primera instancia la información llega al **núcleo del tracto solitario (NTS)** en el bulbo raquídeo. Este es una columna de sustancia gris, que integra información proveniente de los nervios Facial, Glossofaríngeo y Vago, para generar una regulación autonómica y que juega un rol principal en los mecanismos de regulación salival. Posteriormente la información llega al tálamo, específicamente en la porción ventral posteromedial (VPM),

que recibe la información mecano sensitiva y nociceptiva del rostro. A su vez, el núcleo ventral posteromedial del tálamo, se conecta con distintas regiones de la corteza, como la ínsula anterior del lóbulo temporal y el opérculo del lóbulo frontal y el área gustativa cortical secundaria de la corteza orbitofrontal, donde se integran combinaciones de estímulos visuales, somatosensitivos, olfatorios y gustativos. La ínsula es un centro integrador sensorial autonómico de importancia para la regulación de la secreción salival. (Matsuo, 1999; Proctor 2007; Purves. 2008).

Cabe destacar que el tálamo forma parte del sistema límbico. El sistema límbico además, está conformado por el hipotálamo y la amígdala; estos regulan las emociones, y tiene un rol importante en la regulación salival ya que reciben información importante de la ínsula. Proyecciones recíprocas conectan el núcleo del tracto solitario con el hipotálamo y la amígdala, a través de la protuberancia, incorporando de esta forma el aspecto emocional a la modulación salival (Proctor 2007). En la figura N°7 se esquematizan las distintas vías sensoriales y los centros integradores que procesan la información aferente generando una respuesta que regula el flujo salival.

FIGURA N° 7 REFLEJO DE SALIVACIÓN Y CENTROS INTEGRADORES

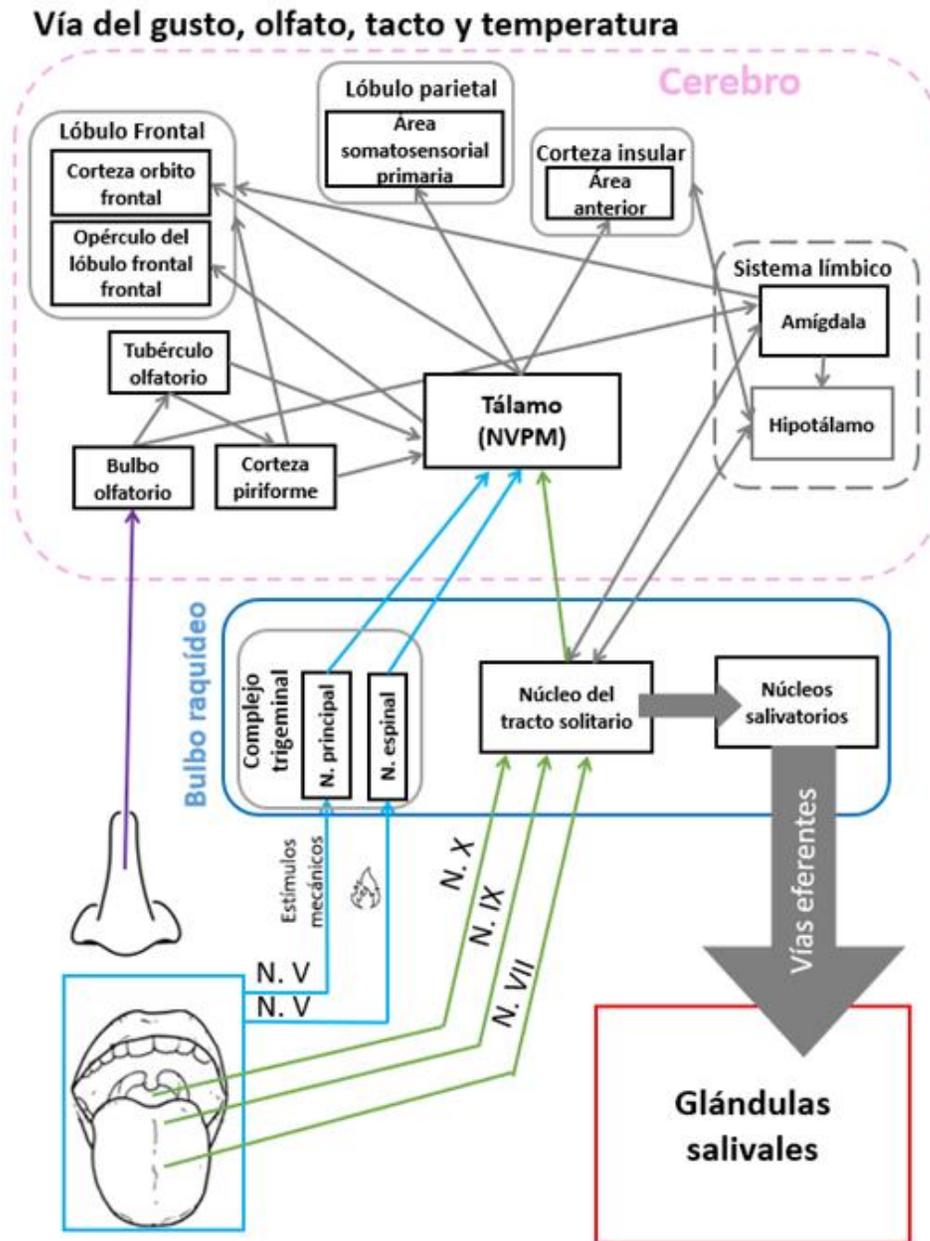


Figura N°7 La información aferente de las distintas modalidades sensoriales convergen en el tálamo, el cual, es el principal centro de procesamiento de información. Este integra y transmite por diversas proyecciones a distintas estructuras en el lóbulo frontal, parietal, corteza insular y sistema límbico. Destacando la ínsula y estructuras del sistema límbico por su rol activo en la regulación de la secreción salival. Esquema creado por los autores; Méndez, C. Valdés, K. 2018.

3.4.4 Vías Eferentes

Las fibras nerviosas eferentes parasimpáticas, procedentes de los núcleos salivales superior e inferior, conducen señales hasta el ganglio submandibular, por fibras del nervio Facial, a través de fibras que se unen al nervio lingual, hasta las glándulas submandibular y sublingual y al ganglio ótico, por fibras de la rama Timpánica del nervio Glossofaríngeo, hasta la glándula Parótida. La innervación parasimpática de las glándulas salivales menores se produce a través de la rama bucal del nervio mandibular, el nervio lingual y el palatino (Proctor, 2007).

Las fibras nerviosas eferentes simpáticas, procedentes de los segmentos torácicos I y II, se dirigen al ganglio cervical superior y desde allí a la glándula Parótida y Submandibular (Ekström, 2012; Khosravani, 2006; Proctor, 2007).

3.5 Hiposalivación

Una alteración en el reflejo de salivación puede modificar el flujo salival, la persistencia en el tiempo de esta disminución de la secreción salival genera cambios en el medio bucal y condicionan la aparición de lesiones sobre los tejidos duros y blandos de la boca. Esta alteración se llama hiposalivación o hiposialia y es la disminución del flujo salival medido

objetivamente con tasas de flujo salival menores a 0,1-0,2 ml/min en el flujo no estimulado y por debajo de 0,4-0,7 ml/min la en el flujo salival estimulado. Estas cantidades serían el equivalente a segregar menos de 500 cc por día. La xerostomía, a diferencia de la hiposialia, es la sensación subjetiva de boca seca y esta no implica una disminución del flujo salival (Busato, 2012; Guggenheimer. 2003; López, 2002).

Las causas de la hiposalivación son diversas, sin embargo, las alternativas terapéuticas son sintomáticas y temporales. Esta patología no es una entidad aislada, habitualmente se presenta como un síntoma asociado a una condición sistémica o local que deteriora el funcionamiento de las glándulas salivales. Pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y el cuello, o individuos con síndrome de Sjögren son pacientes que presentan esta condición. Existe, además, relación con ciertas condiciones como hipercalcemia, deficiencias vitamínicas, ansiedad, depresión, esquizofrenia, hipertiroidismo y diabetes tipo 1 (Busato, 2012; Tschoppe, 2012).

Las posibles causas van desde alteraciones de receptores del sistema nervioso, nervios periféricos o estructuras del sistema nervioso central involucradas en respuesta vegetativas autónomas. Otra causa frecuente que produce hiposialia, es el consumo de fármacos, que pueden actuar a nivel central o periférico y afectan las vías que inervan las glándulas. Entre estos se encuentran. Antidepresivos, antihipertensivos, anticolinérgicos, analgésicos, ansiolíticos, antipsicóticos, antihistamínicos y los derivados de los alcaloides opiáceos (Tschoppe, 2012).

3.6 Revisión sistemática exploratoria

La revisión sistemática exploratoria, Scoping review, o de alcance, es una síntesis de la evidencia científica, que permite explorar un tema, abarcando varios tópicos de este al mismo tiempo. Se realiza, a través, de una metodología rigurosa, transparente y que asegure la calidad de los resultados, sintetizando un tema muy amplio. A partir de los resultados obtenidos pueden generarse hipótesis sobre futuras preguntas de investigación y proponerse ámbitos de estudio que no están suficientemente desarrollados. Esta puede ser utilizada, además como un paso previo a una revisión sistemática y a diferencia de estas, cuyo propósito es resumir la mejor investigación disponible sobre una pregunta específica, las revisiones sistemáticas exploratorias, tienen varios propósitos y objetivos y permiten mapear el cuerpo de literatura sobre un área temática desde varios puntos de vista, entregando una visión general descriptiva de los resultados encontrados. Por esta razón las revisiones exploratorias incluyen una mayor variedad de diseños y metodologías de estudio, ampliando la recopilación de información (Arksey, 2005; Campbell, 2013; Levac, 2010).

En el cuadro N°1 se observan las similitudes y diferencias entre los distintos tipos de revisiones.; narrativas, sistemáticas exploratorias y sistemáticas clásicas.

CUADRO N° 1 COMPARACIÓN ENTRE REVISIÓN NARRATIVA, REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA Y REVISIÓN SISTEMÁTICA CLÁSICA

| Tipo de estudio | Revisión narrativa | Revisión sistemática exploratoria | Revisión sistemática clásica |
|----------------------------------|---|--|--|
| Pregunta de investigación | Amplia | Amplia | Específica |
| Fuentes | No especificada | Estrategia de búsqueda | Estrategia de búsqueda |
| Metodología | No especificada | Específica y estructurada | Específica y estructurada |
| Criterios de inclusión | No especificados | Especificados | Especificados |
| Parcialidad | Sí, autores deciden qué estudios incluir | No hay parcialidad, se rige según estrategia de búsqueda | No hay parcialidad, se rige según estrategia de búsqueda |
| Evaluación de calidad | No evalúa calidad. Hay más posibilidad de sesgo | Puede evaluar calidad | Evalúa calidad, menos sesgos |
| Replicación del estudio | No se detalla metodología | Metodología clara y reproducible | Metodología clara y reproducible |

Cuadro N°1 Elaborado a partir de la adaptación de distintas fuentes (Aguilera, 2014; Cook,1997; Manchado, 2010; Rother,2007; Tricco,2018)...

Actualmente existe un protocolo metodológico para realizar una revisión sistemática exploratoria. Este contempla identificar la pregunta de investigación, el objetivo de estudio, criterios de inclusión, identificar fuentes de información, selección y clasificación de estudios, extracción de datos, análisis de datos y conclusiones (Arksey, 2005; Manchado, 2010; Tricco, 2018).

CUADRO N° 2 PROTOCOLO METODOLOGICO PARA REALIZAR REVISIONES SISTEMÁTICAS EXPLORATORIA

| Introducción | |
|---|---|
| | Pregunta de estudio |
| | Objetivo |
| Metodología | |
| Criterios de inclusión: | Periodo de tiempo |
| | Idioma |
| | Otro: población de estudio, área geográfica |
| | Tipo de documentos incluidos |
| Identificar las fuentes de información y fecha de la última búsqueda. | |
| Establecer la estrategia de búsqueda (incluir los límites aplicados) | |
| Selección y clasificación de los estudios | |
| Extracción de datos | |
| Resultados | |
| Resumen de artículos obtenidos en cada fase: | Artículos en la revisión |
| | Artículos excluidos. Causas |
| Análisis de la extracción de datos. | Análisis bibliométrico |
| Conclusiones y recomendaciones | |

Cuadro N°2: Extraído de manchado et al, 2010.

4. Diseño y Metodología

4.1 Diseño de estudio

Se realizó una Revisión Sistemática Exploratoria o Scoping review siguiendo los protocolos prisma (Tricco, 2018).

4.2 Fuentes de información

En la presente investigación, se realizó una búsqueda en las bases de datos; PubMed, Web of Science, Scopus y Cochrane Library. El acceso a cada una de las bases de datos se realizó a través del metabuscador de bibliotecas de la Universidad de Talca (Metalib ®).

4.3 Estrategia de búsqueda

En la búsqueda se utilizaron términos de búsqueda MeSH, términos libres y sus combinaciones por medio de operadores booleanos OR y AND. El detalle de los términos MeSH y libres se muestran en el cuadro N°3

CUADRO N° 3 ASOCIACIÓN DE TÉRMINOS MESH Y TÉRMINOS LIBRES

| Asociación de términos | | |
|---|-----|------------------------|
| Términos MeSH | | Términos libres |
| central nervous system OR autonomic nervous system OR autonomic pathways OR Cholinergic Fibers OR adrenergic fibers OR thalamus | OR | neuronal mechanisms |
| | And | |
| Salivary glands or salivation | OR | Salivary secretion |

Los términos MeSH y términos libres utilizados en la estrategia de búsqueda de artículos en PubMed fueron los siguientes:

((("neuronal"[All Fields] AND "mechanisms"[All Fields]) OR ("central nervous system"[MeSH Terms]) OR ("autonomic nervous system"[MeSH Terms]) OR ("autonomic pathways"[MeSH Terms])OR ("Cholinergic Fibers"[Mesh]) OR ("adrenergic fibers"[MeSH Terms]) OR ("thalamus"[MeSH Terms]) OR ((("salivatory" AND "nucleus"[All Fields])) AND ("salivation"[MeSH Terms]) OR ("salivary glands"[MeSH Terms]) OR ("salivary"[All Fields] AND "secretion"[All Fields])))

Con los siguientes términos se realizó la búsqueda en Web of Science, Scopus y Cochrane Library: ("neuronal mechanisms" OR "central nervous system" OR "autonomic nervous system" OR "autonomic pathways" OR "Cholinergic Fibers" OR "adrenergic fibers" OR "thalamus" OR "salivatory nucleus") AND ("salivation" OR "salivary glands" OR "salivary secretion")

4.4 Criterios de elegibilidad

Los artículos de investigación incluidos se rigieron por los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Fecha: Desde año 2013 a la actualidad.
- Estudios descriptivos clínicos.
- Estudios experimentales clínicos.
- Revisiones sistemáticas de la literatura con y sin meta-análisis.
- Resumen en inglés.
- Índice de calidad: cuartil 1 y 2.

Criterios de exclusión

- Revisiones narrativas de la literatura.

La búsqueda sistemática exploratoria se realizó el día 19 de julio de 2018, a las 10:36 am. Se creó una alerta mensual en la base de datos PubMed con el objetivo de mantener la búsqueda actualizada hasta finalizar la investigación. Comprendió los artículos recopilados mediante la estrategia de búsqueda en las bases de datos anteriormente descritas.

4.5 Selección y clasificación de los estudios

El proceso de obtención de los artículos para la revisión sistemática exploratoria se resume en la figura N° 8, que muestra el diagrama de flujo PRISMA Para scoping review.

FIGURA N° 8 DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS

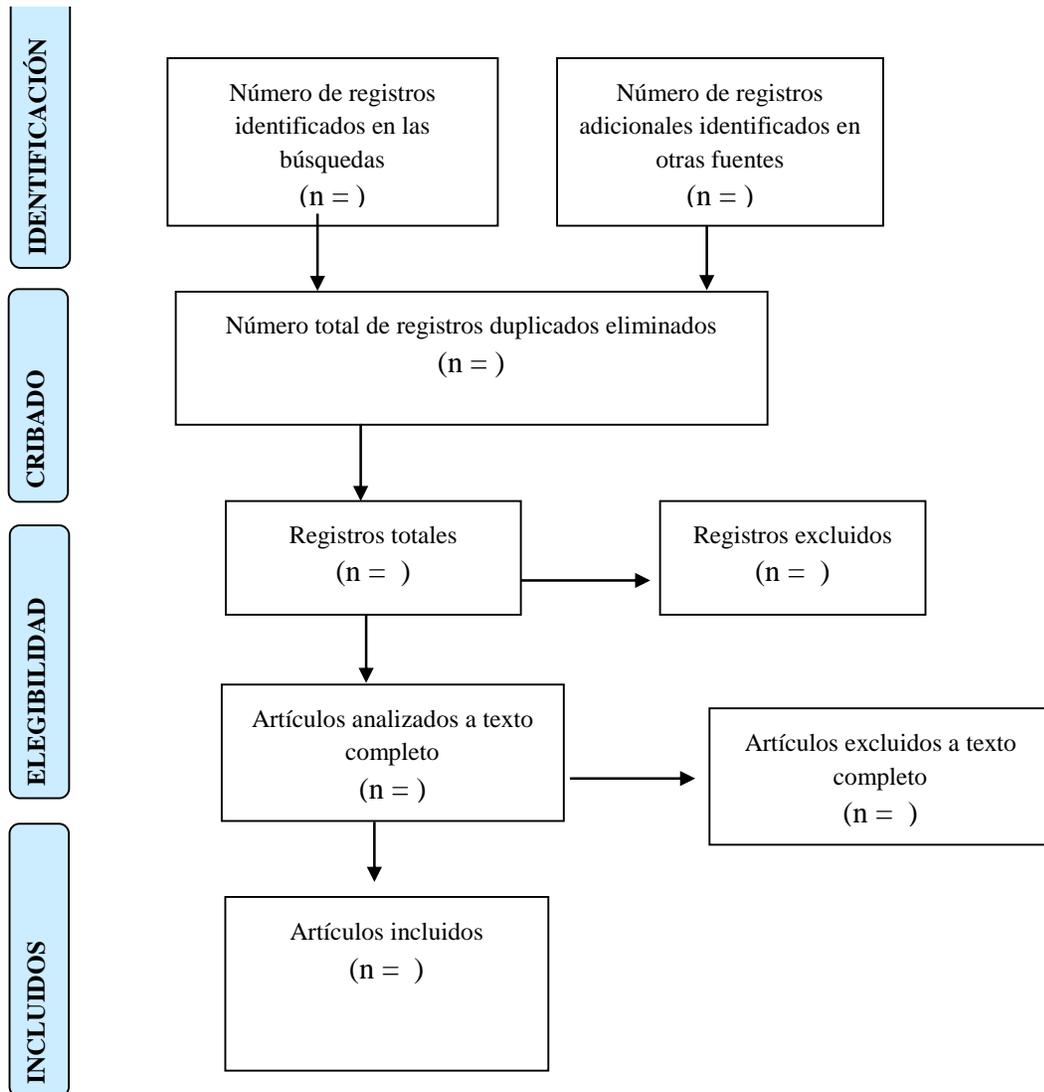


Diagrama PRISMA adaptado de Joanna Briggs Institute. (2015) para la obtención de artículos en la presente revisión sistemática exploratoria.

Los estudios proporcionados por cada base de datos se clasificaron como pertinente / no pertinente según los antecedentes de título, año, autor (es) y resumen. Los artículos pertinentes fueron importados al *software EndNote Basic* y almacenados en una carpeta cuyo nombre correspondía a la base de datos proveniente.

EndNote Basic permite almacenar todos los artículos exportados, provenientes de cada base de datos, en una categoría denominada “todas mis referencias”. Desde esta categoría se eliminaron los “duplicados”, es decir, aquellos archivos que se repitieron dos o más veces debido a las diversas formas de citar un mismo artículo en las distintas bases de datos. La eliminación se realizó utilizando la herramienta “eliminar duplicados”. Aquellos duplicados que persistieron tras la eliminación por *EndNote Basic*, se eliminaron de forma manual, es decir, verificando el título de cada artículo de forma individual y eliminándolo de la lista. Los artículos obtenidos luego de la eliminación de duplicados se exportaron a un archivo *Word* (Microsoft), ordenándolos según título, autor (es), año, tipo de estudio, participantes, técnica empleada y resultados.

Se realizó una revisión de a pares para seleccionar los artículos obtenidos, por los dos autores y revisada por el profesor guía, perteneciente al área de Patología Oral, Magíster en Ciencias Biomédicas, Mención Patología. La selección se realizó en tres etapas: evaluación del título, del resumen y de texto completo, según la relevancia de los artículos en la investigación, esto se realizó por medio de una encuesta de 6 preguntas, modificadas de la encuesta PRISMA para el análisis de texto completo de los artículos, detalladas en el siguiente cuadro:

CUADRO N° 4 ENCUESTA PRISMA MODIFICADA PARA ANÁLISIS DEL TEXTO COMPLETO DE LOS ARTÍCULOS

| | | |
|---|------|----|
| Autor: | Año: | |
| Título: | | |
| 1.- ¿El artículo presenta algún criterio de exclusión no detectado previamente? Especificar criterio(s) de exclusión: _____ | SI | NO |
| Si se encuentra un criterio de exclusión, dirigirse a pregunta N°6 | | |
| 2.- ¿El estudio determina claramente el objetivo de su estudio? Si la respuesta es NO, dirigirse a pregunta N°6 | SI | NO |
| 3.- ¿El artículo utiliza metodología adecuada para responder a su pregunta? Si la respuesta es NO, dirigirse a pregunta N°6 | SI | NO |
| 4.- ¿El estudio describe sus limitaciones y sesgos? Si la respuesta es NO, dirigirse a pregunta N° 6 | SI | NO |
| 5.- ¿El estudio analiza el rol de sus resultados en la regulación de la secreción salival? Si la respuesta es NO, dirigirse a pregunta N° 6 | SI | NO |
| 6.- ¿Este artículo es relevante para la revisión sistemática? | SI | NO |

CuadroN°4: Encuesta utilizada para el análisis de texto completo de los artículos, creada por los autores a partir de criterios prisma y supervisada por el profesor guía (Tricco, 2018)

En las etapas de evaluación de título, resumen y texto completo, las discrepancias en relación a la inclusión o exclusión de un artículo, se discutieron entre los revisores hasta alcanzar un acuerdo.

4.6 Extracción de datos

Los artículos seleccionados fueron clasificados en el siguiente cuadro:

CUADRO N° 5 RESUMEN DE RESULTADOS

| Título | Autor (es)/ año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|---------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| | | | | | |

4.7 Evaluación de calidad de las revistas de los artículos seleccionados

Para evaluar la calidad de las revistas donde fueron publicados los artículos seleccionados, fueron clasificadas según su cuartil, índice H y el factor de impacto SJR (Scientific Journal Rankings). El cuartil es la importancia relativa de una revista. Las revistas con mayor factor de impacto se ubican en el primer cuartil. El índice H se calcula

en base a la distribución de las citas que los artículos del investigador han recibido de por vida. El factor de impacto SJR es la importancia de una revista de acuerdo al número de veces que se ha citado un artículo publicado en ella. A mayor factor de impacto, es más relevante la revista. Se ordenaron en el cuadro N°6 donde se especifica año, autor, índice H, cuartil, y factor de impacto SJR.

CUADRO N° 6 EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LAS REVISTAS A LA CUAL PERTENECEN LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

| Año | Autores | Revista | Cuartil (q) | Índice h | Sjr |
|------------|----------------|----------------|--------------------|-----------------|------------|
| | | | | | |

5. Conflictos De Interés

Declaramos no tener conflictos de interés en la revisión narrativa de la literatura que se realizó, nuestra intención es que los resultados sean reproducibles por otros investigadores.

6. Aspectos Bioéticos

La revisión de la literatura que se realizó no interfiere con la propiedad intelectual o derecho de autor ya que la recopilación de documentos científicos publicados se hizo en las bases de datos nombradas anteriormente, a las cuales se accedió de forma libre a través del sistema de bibliotecas de la Universidad de Talca.

7. Resultados

7.1 Resultados de la búsqueda y análisis bibliométrico

El proceso de selección de los artículos, se presenta en la siguiente figura,

FIGURA N° 9 DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS

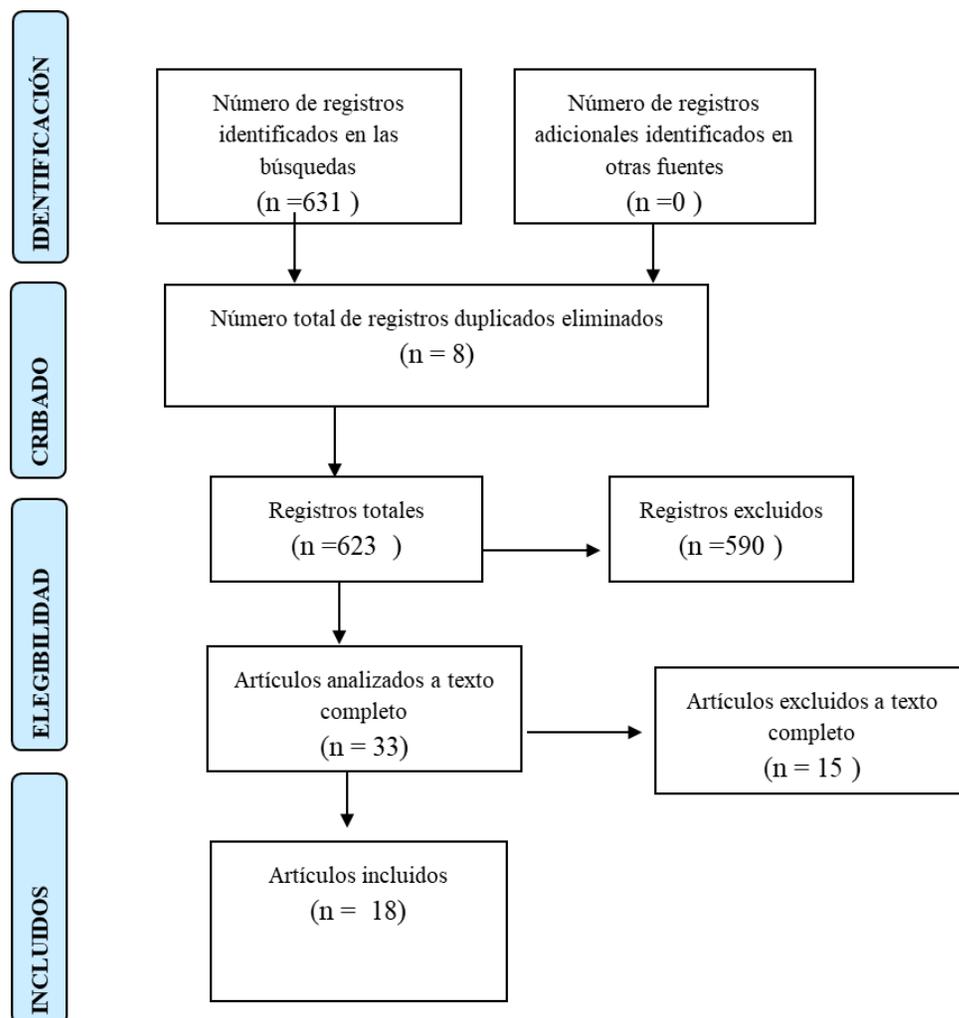


Diagrama PRISMA adaptado de Joanna Briggs Institute. (2015.) para la obtención de artículos en la presente revisión sistemática exploratorias.

La estrategia de búsqueda arrojó un total de 14.889 artículos, de los cuales 3.676 provenían de PubMed, 2.423 artículos provienen de SCOPUS, 65 artículos de Cochrane Library y 8.725 artículos de Web of Science. Se preseleccionaron artículos publicados desde el año 2013 hasta la fecha de la búsqueda, los artículos se redujeron a 273 de PubMed, 220 artículos de SCOPUS, 34 artículos de Cochrane Library y 104 artículos de Web of Science. Obteniendo un total de 631 artículos publicados desde el año 2013.

Se analizaron los artículos por título y resumen, los cuales fueron transportados a Endnote, de estos, se eliminaron 8 artículos duplicados dentro de las bases de datos consultadas. Se preseleccionaron 33 artículos Se excluyeron 15 artículos por texto completo luego de haber aplicado la encuesta de análisis modificada de PRISMA (Ver cuadro N°4). Posteriormente se clasificaron los 18 textos preseleccionados según el cuartil de la revista en la que fueron publicados; 17 pertenecen al cuartil 1, 1 al cuartil 2.

A continuación, se detalla la clasificación por cuartil de las revistas a la que pertenecen los artículos seleccionados, Además, se presenta cada artículo con su índice H e índice de impacto SJR con el fin de indicar la calidad de las revistas. Ver cuadro N°7.

**CUADRO N° 7 EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LAS REVISTAS A LA CUAL PERTENECEN
LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS**

| Año | Autores | Revista | Cuartil (Q) | Índice H | Sjr |
|------------|----------------|--|--------------------|-----------------|------------|
| 2018 | Matsuo, R | Brain research | Q1 | 183 | 1.83 |
| 2018 | Ferreira, J | Molecular therapy. Methods & clinical development | Q1 | 152 | 3.14 |
| 2018 | Cong, X | Journal of cell science | Q1 | 247 | 2.94 |
| 2017 | Cong, X | Journal of dental research | Q1 | 153 | 2.3 |
| 2017 | de Carvalho | Archives of oral biology | Q1 | 74 | 0.75 |
| 2016 | Ueda, H | American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology | Q1 | 157 | 1.55 |
| 2016 | Kawakami, S | Frontiers in human neuroscience | Q1 | 73 | 1.47 |
| 2016 | Matoba, Y | Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007) | Q1 | 46 | 0.77 |
| 2015 | Matsuo, R | Brain research | Q1 | 183 | 1.4 |
| 2015 | Sato, T | American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology | Q1 | 157 | 1.55 |
| 2015 | Hettigoda, N | Brain structure & function | Q1 | 70 | 2.03 |
| 2014 | Maeda | Brain research | Q1 | 193 | 1.4 |

Continuación

| Año | Autores | Revista | Cuartil (Q) | Índice H | Sjr |
|------------|----------------|---|--------------------|-----------------|------------|
| 2014 | Ekström, J | Oral diseases | Q1 | 74 | 0.8 |
| 2013 | Knox, S | Nature communications | Q1 | 198 | 6.58 |
| 2013 | Cong, X | Journal of cell science | Q1 | 247 | 2.94 |
| 2013 | Li, J | Journal of dental research | Q1 | 153 | 2.3 |
| 2013 | Moreira, T | Archives of oral biology | Q1 | 74 | 0.75 |
| 2017 | Mitoh | Autonomic neuroscience : Basic & clinical | Q2 | 73 | 0.79 |

Cuadro N°7: Resumen de artículos seleccionados y su índice de calidad. Se indican índices H, Q y SJR. El 94% de los artículos seleccionados son Q1.

El siguiente cuadro muestra los 18 estudios seleccionados según la relevancia de estos luego de aplicar la encuesta del cuadro N°4.

CUADRO N° 8 RELEVANCIA DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS

| Año | Autor | ¿El artículo es relevante? |
|------------|--------------|-----------------------------------|
| 2018 | Matsuo, R | Sí |
| 2018 | Ferreira, J | Sí |
| 2018 | Cong, X | Sí |
| 2017 | Cong, X | Sí |
| 2017 | de Carvalho | Sí |
| 2016 | Ueda, H | Sí |
| 2016 | Kawakami, S | Sí |
| 2016 | Matoba, Y | Sí |
| 2015 | Matsuo, R | Sí |
| 2015 | Sato, T | Sí |
| 2015 | Hettigoda, N | Sí |
| 2014 | Maeda | Sí |
| 2014 | Ekström, J | Sí |
| 2013 | Knox, S | Sí |
| 2013 | Cong, X | Sí |
| 2013 | Li, J | Sí |

| | | |
|------|------------|----|
| 2013 | Moreira, T | Sí |
| 2017 | Mitoh | Sí |

7.2 Resumen de los artículos seleccionados

Debido a la variedad de temas tratados en los artículos seleccionados, estos se agruparon en 5 temas por conveniencia para facilitar la presentación de los resultados:

- Centros moduladores en el sistema nervioso central
- Neuropeptidos
- Sistema nervioso autónomo parasimpático (SNAP)
- Sistema nervioso autónomo simpático (SNAS)
- Uniones estrechas celulares

En cada tema se presentará una tabla resumen que abordará los siguientes tópicos: título, autor, tipo de estudio, sujetos de estudios, técnica empleada y resultados. Estos últimos se acompañarán de una explicación posterior.

7.2.1 Centros moduladores del sistema nervioso central (SNC): Se detectan nuevas funciones a centros integradores conocidos y aparecen nuevas estructuras de integración.

Se obtuvieron 6 artículos relacionados con centros moduladores del sistema nervioso central involucrados en la secreción de saliva.

En el SNC se integra, procesa y modula toda la información aferente recibida y en estos procesos, la información se envía a diferentes centros modulares de la secreción salival, los cuales modifican la respuesta con el fin de secretar una saliva apropiada que responda a requerimientos específicos.

En el siguiente cuadro se resumen las nuevas investigaciones acerca de centros moduladores del SNC. Ver cuadro N°9.

CUADRO N° 9 CENTROS INTEGRADORES.

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|---|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|---|---|
| Activation of central 2-adrenoceptors mediates salivary gland vasoconstriction. | Moreira, 2013. | Experimental in vivo. | Ratas. | Cirugía cerebral con catéter arterial que se conectó a un transductor de presión. | Estos resultados sugieren que la activación de receptores α_2 adrenérgicos en el sistema nervioso central se opone a la activación de receptores colinérgicos cuando se evalúa el control vascular en la glándula submandibular. |
| Differential involvement of two cortical chewing areas in the submandibular salivary secretion in rats. | Maeda, 2014. | Estudio experimental in vivo. | Ratas. | Electroestimulación. | La corteza masticatoria de la ínsula, al ser estimulada electrofisiológicamente evoca la secreción salival en la glándula submandibular y la masticación. |

Continuación

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|---|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|--|---|
| Identification of CNS neurons with polysynaptic connections to both the sympathetic and parasympathetic innervation of the submandibular gland. | Hettigoda, 2015. | Experimental in vivo. | Ratas. | Cepas isogénicas del virus de la pseudorabiola, Inmunofluorescencia. | Observa la presencia de múltiples áreas en el sistema nervioso central donde existen neuronas que participan en el SNS Y SNP simultáneamente. |
| Role of the lateral hypothalamus in submandibular salivary secretion during feeding in rats. | Matuo, 2015. | Estudio experimental in vivo. | Ratas. | Cirugía cerebral, Sensor de presión y electromiografía. | Las lesiones del hipotálamo lateral disminuyeron la secreción salival en la glándula. Submandibular entre un 20 y 50 %. |

Continuación

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|--|-----------------------|------------------------|--------------------------|---|---|
| The brain mechanisms underlying the perception of pungent taste of capsaicin and the subsequent autonomic responses. | Kawakami, 2016. | Estudio experimental. | Humanos sanos. | Resonancia magnética. | Se evidenció que una zona de la corteza insular, el giro anterior corto, se estimula mediante estímulos gustativos como la capsaicina en la lengua. |
| Effects of cevimeline on excitability of parasympathetic preganglionic neurons in the superior salivatory nucleus of rats. | Mitoh, 2017. | Estudio experimental. | Ratas. | Inmunohistoquímica y electrofisiológicamente. | Se observa la presencia de receptores muscarínicos de tipo M1, M3, M4 y M5 en el núcleo salivatorio superior, por el contrario, el receptor M2 estaba ausente. Los receptores muscarínicos más abundantes corresponden a M1 y M3. |

La estimulación sensitiva a través de la ínsula genera una respuesta autónoma y aumenta el flujo salival. Diversas áreas de la Ínsula participan en la secreción salival. Cuando una sustancia es percibida en la lengua se transmite esa información a áreas sensitivas corticales en la ínsula, específicamente a los giros cortos medio y posterior de la ínsula. Kawakami et al. (2016), observaron que mediante la capsaicina también se estimula el giro anterior corto de la ínsula, zona conocida como área autónoma, cuya función es participar en respuestas autonómicas simpáticas. Maeda et al, (2014) observó además que en ratas la ínsula participa de forma activa en el proceso de secreción salival cuando se estimula un área masticatoria, llamada área P, que está relacionada íntimamente con un área gustativa en la corteza insular, esta zona al ser activada estimula la secreción salival profusa y genera movimientos mandibulares de masticación.

El Hipotálamo Lateral estimula secreción salival durante la alimentación de las ratas. Matsuo et al. (2016) realizó un experimento donde estudiaban la relación del Hipotálamo lateral (HL) con la salivación. Este centro se relaciona con muchas funciones diferentes entre ellas ingesta de alimentos, metabolismo, respuestas autonómicas como la salivación y reflejo masticatorio-salival. Ellos provocaron lesiones en esta área y observaron que se disminuía la secreción salival en la glándula Submandibular, entre un 20 y 50%.

Existen neuronas promotores de respuestas simpáticas y parasimpáticas de forma simultánea. Hettigoda et al. (2015) observaron la presencia de neuronas que participan simultáneamente en vías simpáticas y parasimpáticas. Estas se agrupan en múltiples estructuras del sistema nervioso central, destacando el Hipotálamo y Bulbo raquídeo, estructuras con una gran cantidad de estas neuronas polimodales.

Existen distintos receptores colinérgicos muscarínicos presentes en el NSS que se activan con un agonista colinérgico que atraviesa la barrera hematoencefálica. Mitoh et al. (2017) mediante inmunohistoquímica comprobaron la presencia de receptores muscarínicos de tipo M1, M3, M4 y M5 en el núcleo salivatorio superior de ratas neonatales. También que la cevimelina, un agonista colinérgico que atraviesa la membrana hematoencefálica, activó los receptores muscarínicos observados.

La acción adrenérgica predomina sobre la colinérgica en el control vascular a nivel del SNC. Morerira et al. (2013) observaron que la inyección de pilocarpina, un agonista colinérgico, a nivel de sistema nerviosos central reduce la resistencia vascular, es decir con vasodilatación, de la glándula salival submandibular, de manera similar al control vascular que ejerce el sistema nervioso simpático, sin embargo, cuando se administra pilocarpina en conjunta a moxonidina, un agonista adrenérgico α_2 , a nivel central aumenta la resistencia vascular en la glándula salival.

7.2.2 Neuropeptidos: Participan en la secreción salival, flujos sanguíneo glandular y protección neuronal.

Se obtuvieron 4 artículos relacionados con neuropeptidos involucrados en la secreción de saliva. Los neuropeptidos corresponden a pequeñas proteínas o polipéptidos que funcionan como neurotransmisores en el sistema nervioso o modulador de diversas

funciones. En el siguiente cuadro se resumen las nuevas investigaciones acerca de neuropéptidos. Ver cuadro N°10.

CUADRO N° 10 RESULTADOS DE NEUROPEPTIDOS.

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|--|-----------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| Parasympathetic vasoactive intestinal peptide (VIP): a likely contributor to clozapine-induced sialorrhoea. | Ekström, 2014. | Experimental in vivo. | Ratas. | Flujometría salival. | La clozapina es un inhibidor del inhibidor del receptor VIP, muscarínico 1, por tanto, VIP se ve aumentado y este ejerce la acción de hipersalivación. |
| Differences in control of parasympathetic vasodilation between submandibular and sublingual glands in the rat. | Sato, 2015. | Experimental in vivo. | Ratas. | Estimulación eléctrica. | La actividad parasimpática es selectiva para cada glándula, en la glándula sublingual se suma la actividad de VIP a la acetilcolina, VIP aparece solo cuando se inactiva esta última. |

Continuación

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|--|-----------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|--|
| Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhances saliva secretion via direct binding to PACAP receptors of major salivary glands in mice. | Matoba, 2016. | Experimental in vivo. | Ratas. | Flujometría a salival. | Utilizaron el polipéptido activador de adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP), y la secreción de saliva aumento a través de la unión directa de PACAP con los receptores de las células ductales en las glándulas salivales. |
| Neurturin Gene Therapy Protects Parasympathetic Function to Prevent Irradiation-Induced Murine Salivary Gland Hypofunction. | Ferreira, 2018. | Experimental in vivo. | Ratas. | Inmunohistoquímica. | La acción profiláctica de la neurturina previene el daño de la radioterapia sobre las glándulas salivales manteniéndola normalidad de estas y además protege el transportador vesicular de acetilcolina. |

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) genera hipersalivación cuando se inhibe su inhibidor del receptor muscarínico 1 con fármacos. Ekström et al. (2014) observó que la clozapina, un antagonista colinérgico que genera sialorrea en algunos pacientes, inhibe al inhibidor del receptor muscarínico 1 del VIP, aumentando el VIP y generando la hipersalivación. Además, por medio de atropina, otro antagonista colinérgico, se eliminó la interacción positiva entre clozapina y VIP.

VIP participa en el control de flujo sanguíneo en la glándula sublingual. La acetilcolina y vip son independientes según lo observado por Sato et al. (2015), VIP participa en la vasodilatación de la glándula sublingual junto con la acetilcolina cuando esta última es inhibida, pero esto no ocurre en la glándula submandibular.

Al estimular con PACAP provoca aumento del flujo salival. La unión directa del polipéptido activador de adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP) con los receptores tipo 1 (PAC1R) de las glándulas salivales mayores en ratas, provocó un aumento del flujo salival (Matoba, 2016).

La Neurturina mantiene la funcionalidad neuronal. Ferreira et al. (2018) observaron que la neurturina, un factor neurotrófico secretado por células glandulares, aplicada antes de la irradiación disminuye la apoptosis neuronal y evita la disminución de funcionalidad de células progenitoras glandulares.

7.2.3 Sistema nervioso autónomo parasimpático (SNAP): El SNAP participa en la regeneración glandular y selectivamente en el control del flujo sanguíneo glandular.

El sistema nervioso autónomo parasimpático controla la secreción de fluidos. A continuación se presentan los resultados de las nuevas investigaciones al respecto. Ver cuadro N°11.

CUADRO N° 11 RESULTADOS DE SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO PARASIMPÁTICO.

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|---|-----------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| Parasympathetic stimulation improves epithelial organ regeneration. | Knox, 2013. | Experimental en explante. | Ratas/ Humanos. | Fluorescencia. | La estimulación parasimpática aparte de estimular la secreción salival también mantiene la regeneración de la glándula salival a través de la mantención de las células progenitoras en explante. |

Continuación

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|---|----------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|---|
| *Differences in control of parasympathetic vasodilation between submandibular and sublingual glands in the rat. | Sato, 2015. | Experimental en vivo. | Ratas. | Estimulación eléctrica. | La actividad parasimpática es selectiva para cada glándula, en la glándula sublingual se suma la actividad de VIP a la acetilcolina, VIP aparece solo cuando se inactiva esta última. La acetilcolina y VIP son independientes. |

**artículo utilizado en dos temas.*

El sistema parasimpático participa en la regeneración glandular. Knox et al. (2013) a través de una serie de experimentos con radiación, observaron que la estimulación parasimpática participa en la regeneración glandular. Y además la Neurturina, un factor neurotrófico secretado por células glandulares, disminuye la apoptosis neuronal.

La vía parasimpática es selectiva para cada glándula en relación al control de flujo sanguíneo. Sato et al. (2015), observaron que la vía parasimpática no colinérgica es selectiva para cada glándula, en la glándula sublingual se suma la actividad de VIP a la acetilcolina, VIP aparece solo cuando se inactiva esta última. La acetilcolina y VIP son independientes.

7.2.4 Sistema nervioso autónomo simpático (SNAS): La vía simpática responde a estímulos de isquemia y a alteraciones en la dieta.

Se obtuvieron 2 artículos relacionados con el sistema nervioso autónomo simpático involucrados en la secreción de saliva. El sistema nervioso autónomo simpático genera una respuesta en la salivación, principalmente en la calidad de la saliva. En esta tabla se resumen las nuevas investigaciones acerca del SNAS. Ver cuadro N°12.

CUADRO N° 12 RESULTADOS SE SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO SIMPÁTICO.

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|---|-----------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| Altered autophagy and sympathetic innervation in salivary glands from high-fat diet mice. | Carvalho, 2017. | Experimental. | Ratas. | Análisis histológico. | La innervación simpática se alteró con el alto consumo de grasa, lo que modificó la calidad de la saliva, al alterar la expresión de proteínas. |

Continuación

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|---|----------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|--|
| Electrophysiological study on sensory nerve activity from the submandibular salivary gland in rats. | Matsuo, 2018. | Experimental in vivo. | Rats. | Electrical stimulation. | The sympathetic pathway responds to ischemia, by ligating the artery of the submandibular gland. |

Una alteración en la vía simpática modifica la calidad de la saliva. Carvalho et al. (2017) demostraron que en ratas con alimentación alta en grasas se afectaba la inervación simpática, esto alteró la calidad de la saliva al disminuir la expresión de proteínas.

El sistema nervioso autónomo simpático responde al estímulo de isquemia. Matsuo et al. (2018) experimentaron con la respuesta sensorial aferente de la vía simpática y parasimpática a diferentes estímulos, ambas vías respondieron a estímulos de presión y a estímulos inflamatorios, provocados por fármacos. Pero ante el estímulo de isquemia, provocado por la ligadura de la arteria de la glándula, solo respondió el nervio sensorial simpático.

7.2.5 Uniones celulares estrechas (TJ): Las modificaciones de las uniones celulares estrechas aumentan la secreción salival.

Se obtuvieron 4 artículos relacionados con uniones celulares estrechas involucrados en la secreción de saliva. Las uniones celulares estrechas o tight junctions (TJ) son puntos de contacto entre las células epiteliales, participan como barrera y regulación de la permeabilidad del epitelio y se ubican en la membrana apicolateral. En esta tabla se resumen las nuevas investigaciones acerca de las TJ. Ver cuadro N°13.

CUADRO N° 13 RESULTADOS DE UNIONES CELULARES ESTRECHAS.

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|---|-----------------------|--|--------------------------|-------------------------|--|
| ZO-1 and -2 Are Required for TRPV1-Modulated Paracellular Permeability. | Li, Cong, 2013. | Estudio experimental in vivo y en ex vivo. | Ratas. | Inmunofluorescencia | El potencial transitorio de receptor vanilloide 1 (TRPV1) presente en el sistema nervioso central y periférico, al ser estimulado por la capsaicina aumentó el flujo salival, aumentando el ancho de las uniones estrechas, entre las células vecinas. |

Continuación

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|---|-----------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| Occludin is required for TRPV1-modulated paracellular permeability in the submandibular gland | Cong, 2013. | Experimental. | Ratas. | Inmunofluorescencia | TRPV1 al ser estimulado por capsaicina, aumenta la permeabilidad paracelular movilizando la proteína ocludina, que se reubica desde la membrana Al citoplasma, modificando las uniones estrechas celulares, ensanchándolas. |
| Claudin-4 is required for modulation of paracellular permeability by muscarinic acetylcholine receptor in epithelial cells. | Cong, 2015. | Experimental. | Ratas. | Inmunofluorescencia | Se observó una reducción significativa en la cantidad de proteína claudina-4, aumentando la permeabilidad celular. |

Continuación

| Título | Autor (es)/año | Tipo de estudio | Humanos /animales | Técnica empleada | Resultados |
|--|----------------|-----------------------|-------------------|---------------------|--|
| Endothelial Tight Junctions Are Opened in Cholinergic-Evoked Salivation In Vivo. | Cong, 2017. | Experimental in vivo. | Ratas | Inmunofluorescencia | La estimulación colinérgica induce la apertura de uniones estrechas epiteliales en el endotelio de glándulas submandibulares, que suministra los requisitos previos para producir saliva primaria en acinos. |

La activación del TVRPV1 modifica la estructura de uniones estrechas celulares aumentando el flujo salival. Li et al. (2013). y Cong et al. (2013) determinaron que estimulando con capsaicina al Receptor de potencial transitorio vanilloide subtipo 1 (TRPV1), un tipo de canal iónico no selectivo, ubicado en el sistema nervioso central y periférico, que responde a estímulos dolorosos y de altas temperaturas, pueden redistribuir proteínas de la zónula ocludens de la membrana apicolateral a la basolateral y la ocludina desde la membrana al citoplasma celular, y membrana basolateral, generando el ensanchamiento de las uniones estrechas celulares y aumentando la permeabilidad paracelular.

La activación de los receptores muscarínicos modifica la estructura de uniones celulares estrechas aumentando el flujo salival. En estudios con agonistas colinérgicos, Cong et al. (2015 y 2017) observaron que estimulando con carbacol y pilocarpina a los receptores muscarínicos, las proteínas transmembrana llamadas claudinas, cambiaron su ubicación desde la membrana apicolateral a la basolateral en células endoteliales presentes en epitelio vascular y en células acinares de la glándula submandibular, aumentando la permeabilidad paracelular. Además, se observó una reorganización de la actina presente en el citoesqueleto de la célula endotelial, aumentando su permeabilidad (Cong, 2017).

8. Discusión

En este análisis de la literatura, se realizó una Revisión Sistemática Exploratoria (Scoping Review), ya que se pretendía abarcar de manera amplia los diversos tópicos involucrados en la modulación neuronal de la salivación. Se examinó el conocimiento actualizado acerca de los mecanismos neurológicos involucrados en la producción y secreción de saliva, existente en la literatura científica disponible desde el año 2013. Además de identificar, actualizar y describir estos mecanismos, se realizó una síntesis de la información recabada. Cabe destacar que desde el año 2013 no se ha publicado ninguna revisión narrativa o sistemática de este tema.

Los mecanismos neurológicos de la salivación han sido estudiados, sin embargo, lo que ocurre a nivel del sistema nervioso central y especialmente a nivel corteza cerebral, recién se está investigando. La información general se remite a describir las vías nerviosas autónomas que participan en el reflejo de salivación, las alteraciones en las glándulas salivales, tanto en su estructura, como en el proceso mismo de secreción, pero existe información insuficiente sobre cómo los centros integradores a nivel central influyen en este proceso.

Se seleccionaron solo los artículos pertenecientes al cuartil uno y dos, para asegurar la calidad, siendo el 94% pertenecientes al cuartil 1, lo que nos asegura una alta calidad de sus resultados y por consiguiente de los nuestros. Además, esto se corroboró con los altos

índice H e índice de impacto SJR de cada revista a la que pertenecen los artículos. También se evaluaron individualmente los artículos para la selección final.

En general, los artículos seleccionados entregan información de los mecanismos neurológicos de la salivación, abarcando desde la modulación del sistema nervioso autónomo central y periférico, hasta los cambios estructurales en las glándulas salivales. Estos fueron categorizados en 5 temas principales explicados a continuación.

Centros moduladores del sistema nervioso central (SNC); existen distintas áreas integradoras, con distintas proyecciones, que participa en el control descendente de la salivación.

La secreción salival depende de la información somatosensorial que es integrada por distintas estructuras en el sistema nervioso central. Estructuras como la ínsula y el hipotálamo lateral, integran la información y modulan la respuesta, modificando el flujo salival. Sin embargo esta área no han sido tan estudiada como el rol del tronco encefálico en la secreción salival (arco reflejo). Discutiremos el rol de los diferentes centros integrados; la ínsula, el área anterior de la ínsula, el área P de la ínsula (presente sólo en ratas), el hipotálamo lateral, el bulbo raquídeo y receptores muscarínicos aislados.

La ínsula es una estructura del cerebro humano que se encuentra ubicada profundamente en la superficie lateral del cerebro, consta de 5 giros, dos de estos, el giro corto medio y el giro corto posterior, corresponden al área gustativa primaria y procesan la información gustativa al ingerir alimentos (Rudenga 2010). Sin embargo, Kawakami et al. (2016), observaron que la información gustativa estimulada por capsaicina, también es enviada a un tercer giro, al giro corto anterior, que forma parte del centro integrador sensorial autonómico, evidenciado por el aumento de la actividad simpática en esta área. Esta región anterior, está involucrada en respuestas autonómicas simpáticas. Estos hallazgos implican que la información aferente del sentido del gusto, es capaz de estimular el área autonómica en la ínsula, además del área del gusto, provocando respuestas reflejas viscerales. Se sabe que la ínsula genera respuestas autónomas que son enviadas al área hipotalámica lateral, la cual está relacionada con la secreción salival (Hosoya, 1983). Recientemente se ha descubierto que la capsaicina estimula la secreción salival a través del gusto (Wang, 2016), lo que activa a la ínsula, tanto en su porción gustativa, como, en su porción autónoma. Esta relación podría explicar un mecanismo nuevo, a través de la porción autónoma de la ínsula, que se sumaría a la vía común del gusto.

En ratas existen dos áreas masticatorias separadas e independientes, una llamada área A, ubicada en la corteza motora-facial y otra llamada área P, ubicada en la ínsula. Cabe destacar que la ínsula es un centro integrador sensorial motor autonómico como se mencionó anteriormente. En relación a esto Maeda et al. (2014), estimularon electrofisiológicamente estas dos áreas en forma independiente y observaron que en ambas áreas generaron movimientos mandibulares de masticación, pero al estimular solo el área P se produjo una secreción salival abundante. Estos resultados podrían indicar que el área P, cómo se relaciona íntimamente con el área gustativa de la ínsula, podría enviar estimulación al área gustativa de la ínsula, al hipotálamo lateral y al núcleo salival superior

a través del núcleo del tracto solitario, todos centros que sí pueden aumentar la secreción salival (Zhang, 1990).

El Hipotálamo Lateral tiene relación con la secreción salival durante la alimentación de las ratas. Matsuo et al. (2015), observaron que las lesiones al HL disminuyen la secreción salival entre un 20 a un 50%. En estudios previos se sabía la relación del hipotálamo con la saliva, ya que, en 1983, Hosoya et al., reconocía la existencia de muchas fibras descendentes hacia el núcleo salival superior y Van der Kooy et al. en 1984 reconocía proyecciones de neuronas del gusto en el bulbo raquídeo donde se ubica el núcleo salivatorio en las ratas. Estos datos permiten cuantificar la influencia del hipotálamo lateral en la secreción salival.

En estudios previos se había observado la existencia de áreas del SNS y SNP superpuestas e independientes en distintas estructuras del sistema nervioso (Jansen, 1992). Pero Hettigoda et al. (2015) observaron la presencia de neuronas que participan estimulando simultáneamente neuronas de la vías simpáticas y parasimpáticas. Estas se ubican en múltiples estructuras del sistema nervioso central, destacando el Hipotálamo y Bulbo raquídeo. Se propuso, que estas serían “neuronas de comando” que coordinan la regulación autonómica de la glándula submandibular. Estos datos proporcionan una visión anatómica de los grupos neuronales que tienen el potencial de modular los nervios tanto de SNS como de SNP para provocar una regulación sinérgica del flujo y de la concentración de proteínas de la saliva. Estas neuronas de comando pueden proporcionar un ajuste fino de la composición salival para estímulos específicos.

El núcleo salivatorio superior (NSS), que se encuentra en la formación reticular lateral de bulbo raquídeo, contiene neuronas preganglionares parasimpáticas que inervan las glándulas salivales submandibular y sublingual. Las neuronas NSS reciben entradas sinápticas excitatorias a través de distintos receptores (Mitoh, 2008). En relación a esto Mitoh et al. (2017) mediante inmunohistoquímica comprobaron la presencia de receptores muscarínicos en el núcleo salivatorio superior de ratas. En este estudio se observó que estos receptores son excitables mediante Cevimelina, lo que comprueba su acción excitatoria a este nivel superior, además de su efecto en los receptores de las glándulas salivales. Lo que concuerda con información previa, que indicaba que la Cevimelina atraviesa la membrana hematoencefálica (Fisher, 2008). Esto determina un aumento en la efectividad de la Cevimelina como fármaco, actuando no sólo a nivel glandular, sino que además, participa en la excitación del NSS a nivel central, lo que podría ayudar a desarrollar nuevos fármacos con características similares.

Existe evidencia que sugiere que la pilocarpina administrada periféricamente también puede activar los receptores muscarínicos en el cerebro para estimular la salivación, mediante la vasodilatación, sin embargo, no existía certeza si es por acción periférica o central (Takakura 2003). En el estudio Morerira et al. (2013), observaron que la inyección de pilocarpina, un agonista colinérgico, a nivel de sistema nervioso central, reducen la resistencia vascular, generando vasodilatación y aumentando el flujo salival en la glándula submandibular, al igual que si sólo estuviera presente periféricamente.

Los agonistas adrenérgicos inyectados a nivel central combinados con pilocarpina inyectada por vía intravenosa también aumentaron la resistencia vascular en la glándula submandibular, por tanto, la activación de adrenoreceptores puede oponerse a los efectos de

la activación de los receptores colinérgicos a nivel central, en la resistencia vascular de las glándulas salivales. Lo que implica este hallazgo es que las personas que consumen agonistas alfa adrenérgicos, por ejemplo, la clonidina, tendrán el control vascular colinérgico alterado por estos medicamentos (Watson, 2000).

Los centros moduladores del sistema nervioso central tienen una importante función en la regulación de la secreción salival, mediante la integración de estímulos, coordinación de respuesta y también en el control vascular, sin embargo, aún faltan estudios al respecto para precisar el rol de los distintos actores en el proceso de salivación.

Neuropéptidos; participan en la secreción salival, flujos sanguíneo glandular y protección neuronal.

Además de los neurotransmisores principales; acetilcolina y noradrenalina, existen otros neuropéptidos, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) ubicado en los nervios en las glándulas salivales, encontrándose en mayor número alrededor de las células acinares en la glándula submandibular (Ekström, 1999). Ekström et al. (2014) experimentaron con clozapina en ratas, un fármaco antagonista colinérgico, que genera sialorrea en algunos pacientes, un efecto contrario a lo que se espera ya que se inhibe la vía parasimpática.

Determinaron que la sialorrea se produce porque se inhibe al inhibidor del receptor muscarínico 1 del VIP, aumentando la acción de VIP y generando la hipersalivación. Esto solo ocurre cuando la vía colinérgica está inhibida.

Sato et al. (2015) observaron que VIP participa además en la vasodilatación de la glándula sublingual, junto con la acetilcolina. VIP está involucrado en el aumento del flujo sanguíneo de la glándula sublingual por acción parasimpática no colinérgica y sólo se activa cuando se desactivan los mecanismos colinérgicos. VIP puede ser, en un futuro, un fármaco para tratar la hiposialia, a través de su acción no colinérgica, lo cual evitaría la serie de efectos secundarios de este fármaco

Otro neuromodulador es el polipéptido activador de adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP) que se reconoce como un neuropéptido multifuncional en varios órganos. Se examinó el efecto del PACAP sobre la secreción de saliva y se detectó la distribución de receptores de PACAP de tipo 1 (PAC1R) en las glándulas salivales mayores. La unión directa del PACAP con PAC1R ubicados, específicamente, en los conductos provocó un aumento del flujo salival en ratas. Estos resultados sugieren que PACAP regula directamente la secreción de saliva mediante el control de la absorción de agua en los conductos (Matoba, 2016), por lo que puede ser otra opción terapéutica para la hiposialia.

Ferreira et al. (2018) demostraron que la neurturina, un factor neurotrófico secretado por células glandulares, protege la inervación parasimpática en ratas después de la irradiación,

siendo la producción de saliva estimulada similar a las ratas controles sin irradiación. Existe evidencia de que la inervación parasimpática mantiene la población de células progenitoras no diferenciadas como reservorio para el desarrollo y regeneración de los órganos (Knox, 2010). La neurturina estimula la inervación parasimpática y restaura la secreción de neurotransmisores, esto aumenta la señalización colinérgica a través de receptores muscarínicos. Se cree que en causas desconocidas de hiposalivación puede estar afectada la señalización colinérgica, deteriorando la población de células progenitoras (Ferreira, 2018). Estos descubrimientos podrían ser útiles en pacientes de edad avanzada donde sus glándulas se encuentren atrofiadas o pacientes que vayan a ser irradiados.

Los neuromoduladores o neuropéptidos parecen ser una solución para la hiposalivación cuando la vía parasimpática se ve afectada. Faltan estudios al respecto para ahondar en el rol de estos péptidos en la salivación.

Sistema nervioso autónomo parasimpático (SNAP): El SNAP participa en la regeneración glandular y selectivamente en el control del flujo sanguíneo glandular.

El rol del sistema nervioso parasimpático no solo se limita a estimular la secreción de saliva sino también, participa en el control vascular y tiene un rol en el desarrollo glandular.

Se conoce el rol de la innervación y estimulación parasimpática en la mantención y regeneración de las células glandulares. Las glándulas salivales lesionadas no se regeneran después de una interrupción de la estimulación parasimpática (Proctor 2007). Existe una pérdida de células acinares en humanos durante el tratamiento del cáncer y con el envejecimiento (Proctor, 2016). Con esto, se propone que la regeneración de órganos epiteliales puede ocurrir después de una lesión si se mantiene la innervación parasimpática.

Los experimentos de Knox et al. (2013), permitieron observar que las células epiteliales glandulares, producen un factor neurotrófico, la neurturina, que podría jugar un rol clave en el mantenimiento de la funcionalidad de los nervios, manteniendo la población de células progenitoras y por ende su futura regeneración.

Los experimentos de Sato et al. (2015), permitieron determinar que el sistema parasimpático actúa a través de acetilcolina pero también a través de otros neurotransmisores como el VIP. este último es capaz de estimular por una vía no colinérgica la secreción salival en la glándula sublingual.

La innervación parasimpática es importante para la función glandular, no solo por la estimulación de la secreción salival sino por el proceso de reparación y regulación vascular que realiza.

Sistema nervioso autónomo simpático (SNAS): La vía simpática responde a estímulos de isquemia y a alteraciones en la dieta.

El sistema nervioso simpático, en las glándulas salivales tiene una función complementaria y sinérgica con el sistema nervioso parasimpático a diferencia de otros órganos en los que su actividad es opuesta. El SNS produce una salivación más viscosa y de menor volumen, contribuyendo de igual forma, a la tasa de flujo salival total. Actualmente se sabe que la dieta es capaz de alterar el SNS y este, a su vez, alterar la calidad de la saliva. Esto fue demostrado por Carvalho et al. (2017), quien descubrió que la dieta alta en grasas puede alterar significativamente la expresión de las proteínas en las glándulas submandibulares, luego de tres meses de estudio. Se sabe que las glándulas salivales (excepto las sublinguales) tienen una inervación simpática densa, por lo que se verían mayormente afectados por el efecto de una dieta alta en grasas, condición cada vez más común en nuestra población (Asking, 1987; Garrett 1991; Proctor, 2016; Romo 2011).

Otro de los resultados encontrados nos dice que el sistema nervioso simpático responde al estímulo de la isquemia y al dolor. Con el estudio de Matsuo et al. (2018) sabemos que el dolor estimula las vías parasimpáticas y simpáticas, pero ante el estímulo de la isquemia se genera sólo respuesta simpática. Con estos resultados podemos observar que la regulación vascular, cuando hay isquemia, es mediada por la vía simpática, por tanto en pacientes con hiposalivación pueden tener alteraciones incluso en la vascularización de la glandular y esto

se puede extrapolar a pacientes con microangiopatías, como en el caso de los pacientes diabéticos, que podrían ver afectado su flujo salival por esta disminución en la irrigación sanguínea.

Uniones celulares estrechas (TJ): Las modificaciones de las uniones celulares estrechas aumentan la secreción salival.

Las uniones estrechas celulares se ubican entre células en la región más apical de la membrana lateral, sirven como una estructura que regula el paso de fluidos y solutos. Estas uniones están conformadas por proteínas transmembrana como las Claudinas y Ocludinas; y por proteínas submembrana, como la Zónula Ocludens.

La activación colinérgica aumenta la vasodilatación vascular glandular, lo cual permite a los vasos sanguíneos proporcionar los suministros para la formación de la saliva primaria (Anderson 1998). El paso de estos, a través de las células endoteliales en los vasos sanguíneos y en células acinares, está regulado en parte, por las uniones estrechas (TJ).

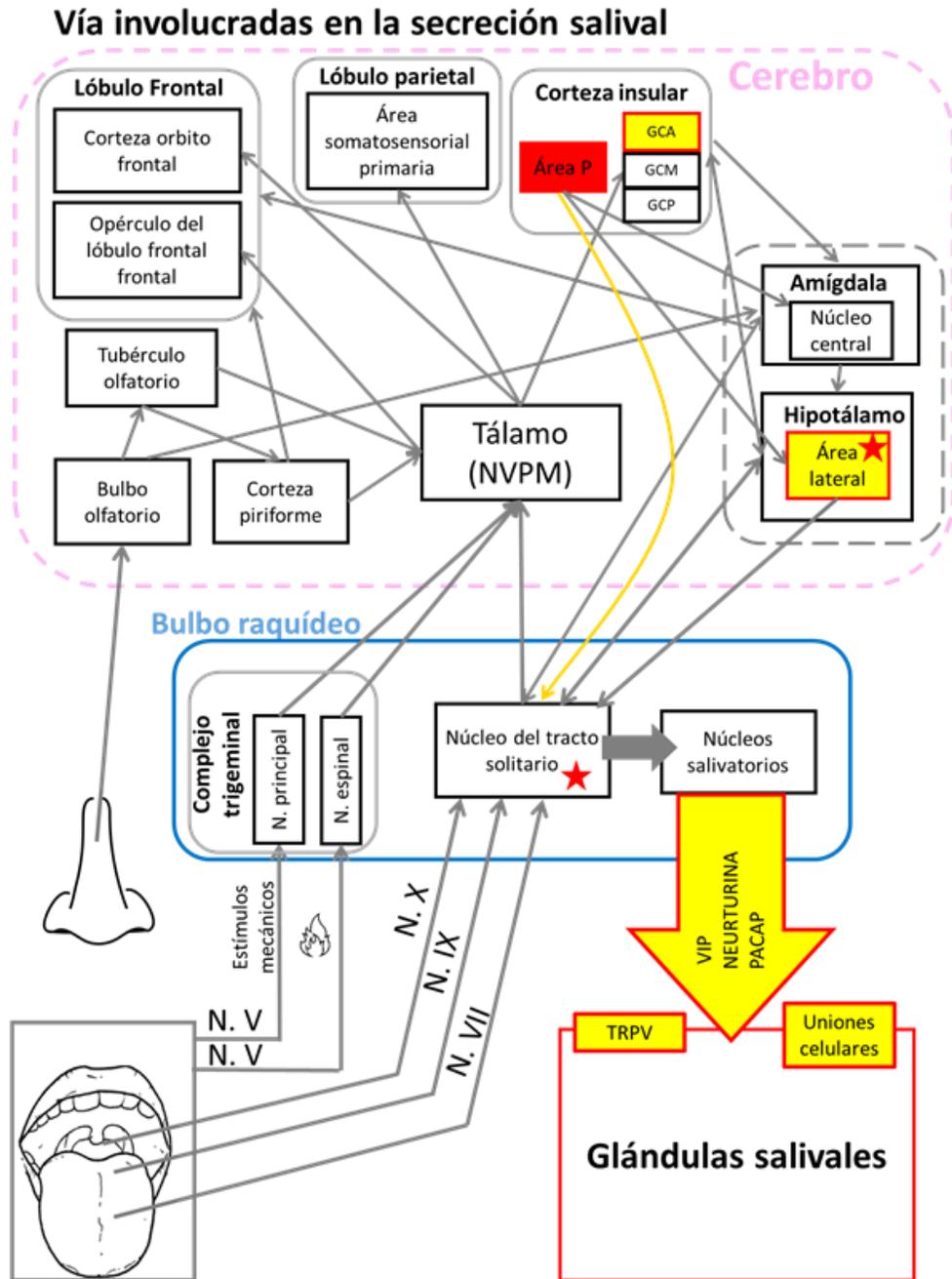
Los receptores TRPV1, pertenecen a una familia de canales iónicos. Estos se habían reconocido originalmente en el sistema nervioso central y periférico, posteriormente se encontraron en la vejiga, en células epiteliales y glandulares (Birder, 2001; Inoue, 2002). Se conocía su ubicación y activación, pero se desconocía su acción sobre la secreción salival. Li et al. (2013) comprobaron que una vez activado el receptor TRPV1 por la capsaicina, se redistribuyen las proteínas de la zónula ocludens, moviéndose desde la membrana apicolateral a la basolateral, con lo cual aumentó el ancho de las uniones estrechas, y así, el flujo paracelular entre células acinares. Cong et al. (2013) confirmaron el mismo resultado para la ocludina, que se mueve desde la membrana al citoplasma celular y membrana basolateral, generando el ensanchamiento de las uniones estrecha. Este mismo receptor tiene la misma función en glándulas lagrimales (Martínez-García 2013).

Los receptores muscarínicos, activados por acetilcolina, también generan cambios en la estructura de las uniones estrechas. Cong et al. (2015) estudiaron a las proteínas claudinas, estimulando los receptores muscarínicos con agonistas colinérgicos y observaron que cambiaron su ubicación desde la membrana apicolateral a la basolateral, en células endoteliales, presentes en epitelio vascular, y en células acinares de la glándula submandibular, aumentando la permeabilidad paracelular. Dos años después los mismos autores confirmaron esta información y además determinaron que la claudinas se movían hacia el citoplasma y observaron una reubicación de la actina del citoesqueleto de la célula para aumentar el espacio paracelular. Estos dos mecanismos permitieron el aumento de la permeabilidad paracelular (Cong, 2017). Respecto a las ocludinas también se ha observado su función en el transporte de líquidos en las glándulas sudoríparas de ratones (Yamaga, 2018).

Antes de estos resultados se desconocían los cambios en la permeabilidad paracelular vascular y el papel de las TJ endoteliales en la salivación. Además, no sólo los TJ endoteliales se modifican, sino que también esto ocurre en las uniones estrechas entre células acinares, lo que produce un aumento de permeabilidad tanto en la célula endotelial como en la célula acinar. esto se produce por medio de la estimulación de receptores específicos como el TRPV1 y receptores muscarínicos.

Resumen de las vías involucradas en la secreción salival. La información aferente se envía al núcleo del tracto solitario, el cual transmite la información a distintas zonas que procesan la información. Las estructuras relacionadas con la secreción salival son: el tálamo, la corteza insular, la amígdala y el hipotálamo. Entre ellas en la corteza insular se ha comprobado que la zona del giro corto anterior (GCA) es estimulada por información gustativa, provocando respuestas autónomas, también se ha descubierto que una zona nueva, previamente ligada sólo a movimientos masticatorios llamada Área P, aumenta el flujo salival. La ínsula por medio de proyecciones axonales hacia el núcleo central de la amígdala, el área del hipotálamo lateral y en el núcleo del tracto solitario puede aumentar el flujo salival. Se ha confirmado que el área hipotalámica lateral participa activamente regulando el flujo salival, además se ha descubierto la presencia de neuronas individuales, neuronas premotoras, que estimulan una respuesta simultánea simpática y parasimpática en diversas estructuras, como el área hipotalámica lateral y el núcleo del tracto solitario. Finalmente se ha descubierto información nueva de distintos neuropéptidos que participan en la secreción salival como: VIP, neurturina y PACAP. También de los receptores TRPV y de las uniones celulares (TJ). Finalmente, y en un intento de permitir una comprensión más fácil y global de toda la información recopilada, se realizó resumen de integración y un esquema explicativo. Ver figura N°10.

FIGURA N° 10 INTEGRACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.



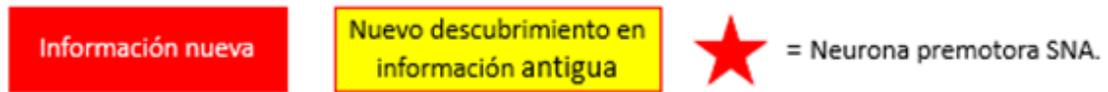


Figura N°10: Se aprecia una integración de los 5 temas estudiados. Abreviaturas; nervio trigémino (N. V); nervio vago (N. X); nervio glossofaríngeo (N. IX); nervio facial (N. VII); núcleo ventroposteromedial del tálamo (NVPM); giro corto anterior de la ínsula (GCA); giro corto medio de la ínsula (GCM); giro corto posterior de la ínsula (GCP); péptido vasoactivo intestinal (VIP); péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria (PACAP). Cuadros de color blanco indican información previa al año 2013; cuadros rojos, indican información nueva y cuadros amarillos, información previa, pero a la que se le sumó información actualizada. Esquema creado por los autores; Méndez, C. Valdés, K. 2018

La aparición de nuevos centros que modulan la secreción salival abre nuevas perspectivas hacia el futuro, ya que seguramente, se seguirán encontrando nuevas áreas que participen en este proceso, confirmando la sensibilidad de la glándula salival a ser modulada ante diferentes estímulos.

Se abren nuevos caminos para posibles tratamientos de disfunciones salivales, no sólo que interactúen con la glándula, sino que modulen el proceso a nivel central. Faltan estudios que corroboren la información obtenida y que profundicen en las interacciones a nivel central.

Ya conocidos nuevos aspectos de los procesos fisiológicos involucrados en el control y regulación del proceso de secreción salival, nos queda adentrarnos en la modulación en estados patológicos.

9. Conclusión

- Se confirma el interés en estudiar los mecanismos neurológicos en la salivación.
- Se reafirma y actualiza la información previa y además, aparece información nueva.
- La mayor parte de la información recopilada se centra en el rol de los centros integradores superiores y su función en la modulación del reflejo salival.
- Aún existen muchas lagunas de información, ya que los procesos superiores de integración de información son complejos y difíciles de estudiar.

10. Referencias

1. Aguilera, R. (2014) ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? *Rev Soc Esp Dolor*, 21(6), 359-360.
2. Anderson, L. C., & Garrett, J. R. (2004). Neural regulation of submandibular gland blood flow in the streptozotocin-diabetic rat: evidence for impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Archives of oral biology*, 49(3), 183-191.
3. Asking, B., & Gjørstrup, P. (1987). Synthesis and secretion of amylase in the rat parotid gland following autonomic nerve stimulation in vivo. *Acta physiologica scandinavica*, 130(3), 439-445.
4. Bahena-Trujillo, R., Flores, G., & Arias-Montaña, J. A. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 11(1), 39-60.
6. Barret, K., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. (2010). *Ganong fisiología médica*. Editorial McGraw Hill.
7. Busato, I. M. S., Ignácio, S. A., Brancher, J. A., Moysés, S. T., & Azevedo-Alanis, L. R. (2012). Impact of clinical status and salivary conditions on xerostomia and oral health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Community dentistry and oral epidemiology*, 40(1), 62-69.
8. Carvalho, P. M., Gavião, M. B. D., & Carpenter, G. H. (2017). Altered autophagy and sympathetic innervation in salivary glands from high-fat diet mice. *Archives of oral biology*, 75, 107-113.
9. Castañeda, A. A. H., & Moya, G. C. A. (2012). Características y propiedades físico-químicas de la saliva: una revisión. *UstaSalud*, 11(2), 102-112.

10. Cong, X., Zhang, Y., Yang, N. Y., Li, J., Ding, C., Ding, Q. W., ... & Yu, G. Y. (2013). Occludin is required for transient receptor potential vanilloid subtype 1-modulated paracellular permeability in submandibular gland. *J Cell Sci*, jcs-111781.
11. Cong, X., Zhang, Y., Li, J., Mei, M., Ding, C., Xiang, R. L., ... & Yu, G. Y. (2015). Claudin-4 is required for modulation of paracellular permeability by muscarinic acetylcholine receptor in epithelial cells. *J Cell Sci*, 128(12), 2271-2286.
12. Cong, X., Zhang, Y., He, Q. H., Wei, T., Zhang, X. M., Zhang, J. Z., ... & Wu, L. L. (2017). Endothelial Tight Junctions Are Opened in Cholinergic-Evoked Salivation In Vivo. *Journal of dental research*, 96(5), 562-570.
13. Echeverri, M. T. (1995). La saliva: componentes, función y patología. *Revista Estomatología*, 5(1).
14. Ekström J. Role of nonadrenergic, noncholinergic autonomic transmitters in salivary glandular activities in vivo. In: Garrett JR, Ekström J, Anderson LC, editors. *Neural mechanisms of salivary gland secretion*. Basel: Karger, 1999: 94–130.
15. Ekström, J., Khosravani, N., Castagnola, M., & Messina, I. (2017). Saliva and the control of its secretion.
16. Ekström, J., Godoy, T., Loy, F., & Riva, A. (2014). Parasympathetic vasoactive intestinal peptide (VIP): a likely contributor to clozapine-induced sialorrhoea. *Oral diseases*, 20(3), e90-e96.
17. Ferreira, J. N., Zheng, C., Lombaert, I. M., Goldsmith, C. M., Cotrim, A. P., Symonds, J. M., ... & Hoffman, M. P. (2018). Neurturin Gene Therapy Protects Parasympathetic Function to Prevent Irradiation-Induced Murine Salivary Gland Hypofunction. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, 9, 172-180.
18. Finn G. (2001) *Histología. Editorial Medica Panamericana*, España.
19. Fisher, A. (2008). Cholinergic treatments with emphasis on m1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 5(3), 433-442.

20. Garrett, J. R., Ekström, J., & Anderson, L. C. (Eds.). (1999). Neural mechanisms of salivary gland secretion. Karger Medical and Scientific Publishers.
21. Gartner, L. P., & Hiatt, J. L. (2002). Texto atlas de histología. McGraw-Hill.
22. Guggenheimer, J., & Moore, P. A. (2003). Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *The Journal of the American Dental Association*, 134(1), 61-69.
23. Hector, M. P. (1999). Reflexes of salivary secretion. In Neural mechanisms of salivary gland secretion (Vol. 11, pp. 196-217). Karger Publishers.
24. Hernández Castañeda, A. A., Santo Tomás, U., Aranzazu Moya, G. C., & Santo Tomás, U. (2012). Characteristics and physical chemical properties of saliva: a review.
25. Hettigoda, N. S., Fong, A. Y., Badoer, E., McKinley, M. J., Oldfield, B. J., & Allen, A. M. (2015). Identification of CNS neurons with polysynaptic connections to both the sympathetic and parasympathetic innervation of the submandibular gland. *Brain Structure and Function*, 220(4), 2103-2120.
26. Hosoya, Y., Matsushita, M., & Sugiura, Y. (1983). A direct hypothalamic projection to the superior salivatory nucleus neurons in the rat. A study using anterograde autoradiographic and retrograde HRP methods. *Brain research*, 266(2), 329-333.
27. Joanna Briggs Institute. (2015). JBI Reviewers Manual: Methodology for JBI-Scoping Reviews 2015.
28. Jornet, P. L. (2002). Alteraciones de las glándulas salivales. EDITUM.
29. Kawakami, S., Sato, H., Sasaki, A. T., Tanabe, H. C., Yoshida, Y., Saito, M., ... & Kang, Y. (2016). The brain mechanisms underlying the perception of pungent taste of capsaicin and the subsequent autonomic responses. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 720.
30. Khosravani, N., Sandberg, M., & Ekström, J. (2006). The otic ganglion in rats and its parotid connection: cholinergic pathways, reflex secretion and a secretory role for the facial nerve. *Experimental physiology*, 91(1), 239-247.

31. Knox, S. M., Lombaert, I. M., Haddox, C. L., Abrams, S. R., Cotrim, A., Wilson, A. J., & Hoffman, M. P. (2013). Parasympathetic stimulation improves epithelial organ regeneration. *Nature communications*, 4, 1494.
32. Llena Puy, C. (2006). La saliva en el mantenimiento de la salud oral y como ayuda en el diagnóstico de algunas patologías. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 11(5), 449-455.
33. Li, J., Cong, X., Zhang, Y., Xiang, R. L., Mei, M., Yang, N. Y., ... & Wu, L. L. (2015). ZO-1 and-2 are required for TRPV1-modulated paracellular permeability. *Journal of dental research*, 94(12), 1748-1756.
34. Linden, P. F. (1999). The fluid mechanics of natural ventilation. *Annual review of fluid mechanics*, 31(1), 201-238.
35. Maeda, N., Kobashi, M., Mitoh, Y., Fujita, M., Minagi, S., & Matsuo, R. (2014). Differential involvement of two cortical masticatory areas in submandibular salivary secretion in rats. *Brain research*, 1543, 200-208.
36. Matoba, Y., Nonaka, N., Takagi, Y., Imamura, E., Narukawa, M., Nakamachi, T., ... & Nakamura, M. (2016). Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide enhances saliva secretion via direct binding to PACAP receptors of major salivary glands in mice. *The Anatomical Record*, 299(9), 1293-1299.
37. Matsuo, R. (1999). Central connections for salivary innervations and efferent impulse formation. In *Neural mechanisms of salivary gland secretion* (Vol. 11, pp. 26-43). Karger Publishers.
38. Matsuo, R., Kobashi, M., Mitoh, Y., & Fujita, M. (2015). Role of the lateral hypothalamus in submandibular salivary secretion during feeding in rats. *Brain research*, 1596, 99-107.
39. Matsuo, R., Kobashi, M., & Fujita, M. (2018). Electrophysiological study on sensory nerve activity from the submandibular salivary gland in rats. *Brain research*, 1680, 137-142.

40. Mitoh, Y., Funahashi, M., Fujii, A., Fujita, M., Kobashi, M., & Matsuo, R. (2008). Development of inhibitory synaptic transmission to the superior salivatory nucleus in rats. *Brain research*, 1191, 47-54.
41. Mitoh, Y., Ueda, H., Ichikawa, H., Fujita, M., Kobashi, M., & Matsuo, R. (2017). Effects of cevimeline on excitability of parasympathetic preganglionic neurons in the superior salivatory nucleus of rats. *Autonomic Neuroscience*, 206, 1-7.
42. Moreira, T. S., Takakura, A. C., Menani, J. V., & Colombari, E. (2013). Activation of central $\alpha 2$ -adrenoceptors mediates salivary gland vasoconstriction. *Archives of oral biology*, 58(2), 167-173.
43. Navarro, X. (2002). Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Revista Neurológica*, 35(6), 553-562.
44. Proctor, G. B., & Carpenter, G. H. (2007). Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. *Autonomic Neuroscience*, 133(1), 3-18.
45. Proctor, G. B. (2016). The physiology of salivary secretion. *Periodontology 2000*, 70(1), 11-25.
46. Proctor, G. B. (2006). Muscarinic receptors and salivary secretion. *Journal of Applied Physiology*, 100(4), 1103-1104.
47. Purves, D., Cabeza, R., Huettel, S. A., LaBar, K. S., Platt, M. L., Woldorff, M. G., & Brannon, E. M. (2008). *Cognitive Neuroscience*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.
48. Romo, F. Díaz, W. Schulz, R. & Torres, M. (2011). Tópicos de Odontología Integral. Universidad de Chile, °1, 211-212.
49. Rother, Edna Terezinha. (2007). Revisión sistemática X revisión narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v-vi.
50. Rudenga, K., Green, B., Nachtigal, D., & Small, D. M. (2010). Evidence for an integrated oral sensory module in the human anterior ventral insula. *Chemical senses*, 35(8), 693-703.

51. Sato, T., & Ishii, H. (2015). Differences in control of parasympathetic vasodilation between submandibular and sublingual glands in the rat. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 309(11), R1432-R1438.
52. Speirs, R. L. (1984). Secretion of saliva by human lip mucous glands and parotid glands in response to gustatory stimuli and chewing. *Archives of oral biology*, 29(11), 945-948.
53. Takakura, A. C. T., dos Santos Moreira, T., De Luca Jr, L. A., Renzi, A., & Menani, J. V. (2003). Central $\alpha 2$ adrenergic receptors and cholinergic-induced salivation in rats. *Brain research bulletin*, 59(5), 383-386.
54. Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., ... & Hempel, S. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of internal medicine*, 169(7), 467-473.
55. Tschoppe, P., Wolgin, M., Pischon, N., & Kielbassa, A. M. (2012). Factores etiológicos de la hiposalivación y sus consecuencias en la salud oral. *Quintessence: Publicación internacional de odontología*, 25(1), 41-52.
56. Van der Kooy, D., Koda, L. Y., McGinty, J. F., Gerfen, C. R., & Bloom, F. E. (1984). The organization of projections from the cortex, amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. *Journal of Comparative Neurology*, 224(1), 1-24.
57. Verhagen, J. V., Kadohisa, M., & Rolls, E. T. (2004). Primate insular/opercular taste cortex: neuronal representations of the viscosity, fat texture, grittiness, temperature, and taste of foods. *Journal of neurophysiology*, 92(3), 1685-1699.
58. Wang, Y., Wang, Z., Yu, G. Y., Tang, Z. G., & Hu, J. A. (2016). Effect of capsaicin cream on the secretion of the submandibular and parotid gland in the general population with different chilli-eating habits. *Chin J Dent Res*, 19(2), 89-93.

59. Watson, G. E., Pearson, S. K., & Bowen, W. H. (2000). The effect of chronic clonidine administration on salivary glands and caries in the rat. *Caries research*, 34(2), 194-200
60. Willard, F. H., & CLAVE, C. (2006). Sistema nervioso autónomo. Ward RC, director. *Fundamentos de Medicina Osteopática*. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 94-125.
61. Yamaga, K., Murota, H., Tamura, A., Miyata, H., Ohmi, M., Kikuta, J, & Katayama, I. (2018). Claudin-3 Loss Causes Leakage of Sweat from the Sweat Gland to Contribute to the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(6), 1279-1287.