

Saliva y Reparación Tisular: Un Natural e Inexplorado Universo Terapéutico

Saliva and Tissue Repair: A Natural and Unexplored Therapeutic Universe

Recibido 05/02/2020

Aceptado 04/05/2020

Troncoso GR¹, Balcarcel NB¹,
Allamprese SG¹, Mohn CE^{1,2}, Elverdin JC¹,
Ossola CA¹

¹ **Universidad de Buenos Aires**

Facultad de Odontología

Cátedra de Fisiología

Buenos Aires, Argentina

² **CONICET. Buenos Aires, Argentina**

RESUMEN

Numerosas sustancias y actividades de la vida diaria representan un riesgo potencial de agresión para los tejidos de la cavidad bucal. Sin embargo, los tejidos bucales manifiestan una asombrosa capacidad de resiliencia y recuperación gracias, en gran medida, a la saliva, fluido producido por la acción conjunta de las glándulas salivales mayores y menores. A través de diversos estudios desarrollados a lo largo de los años, una gran cantidad de componentes activos, como los factores de crecimiento EGF, TGF- α , NGF, VEGF, entre otros, y sustancias como histatinas, parotina y factor tisular, han sido identificados en la saliva, exhibiendo funciones específicas sobre la reparación tisular. Este trabajo tiene como objetivo proporcionar una versión actualizada de la participación de las glándulas salivales y sus componentes de secreción en la reparación tisular y resaltar su influencia en el manejo clínico de lesiones bucales. Una amplia revisión de la bibliografía fue llevada a cabo con el fin de realizar un compilado de los elementos constituyentes de la saliva que, de acuerdo al conocimiento actual, poseen efectos directos o indirectos demostrados sobre los mecanismos de curación y mantenimiento de la salud de los tejidos bucales.

Palabras clave: reparación de heridas, saliva, factores de crecimiento, mucosa, glándulas salivales

ABSTRACT

Many substances and everyday life activities represent an aggressive potential risk for oral cavity tissues. However, oral tissues exhibit an exceptional recovery ability due, to a large extent, to saliva, fluid which is produced by a combined activity of major and minor salivary glands. According to a great number of studies developed over the years, many active compounds, such as growth factors EGF, TGF- α , NGF, VEGF, etc., and substances like histatins, parotin and tissue factor, have been identified in saliva and display specific functions on tissue repair. The aim of this work is to provide an updated version of salivary glands and their compounds involvement on tissue repair and

highlight their role on clinical approach of oral injury. A large review of literature was carried out with the purpose of make a summary of the saliva constituents which, in agreement with current knowledge, have direct or indirect demonstrated effects on healing mechanisms and maintenance of oral tissue health.

Keywords: wound healing, saliva, growth factors, mucosa, salivary glands

INTRODUCCIÓN

Los tejidos orales se encuentran sometidos diariamente, en mayor o menor medida, a un gran número de injurias mecánicas y químicas, producto de eventos como la masticación y el habla, el contacto con diferentes alimentos o piezas dentarias dañadas, las intervenciones odontológicas, diversos hábitos e incluso modas. Estas condiciones exponen a la mucosa bucal a posibles disrupciones de su integridad, facilitando el ingreso tisular de varios microorganismos patógenos. Sin embargo, a diferencia de otros tejidos, la curación de las lesiones orales suele ser veloz y las complicaciones por infecciones son hechos de escasa frecuencia. Un factor determinante de esta diferencia en los procesos reparativos orales es la presencia de la saliva, un biofluido de características especiales que baña por completo la cavidad bucal, y cuya composición no es una mera solución acuosa y electrolítica, sino que también incluye una gran variedad de proteínas y otras sustancias orgánicas biológicamente activas, resultado de la actividad combinada de los tres pares de glándulas mayores junto con las glándulas menores. Entre las mayores, las glándulas submaxilares producen un 65% del total de la saliva, las parótidas, un 20%, y las sublinguales, un 5%. Las menores se encuentran distribuidas en la mucosa bucal y producen el porcentaje de saliva restante (Dawes y Wood, 1973; Pedersen et al., 2018).

Durante décadas tanto la saliva como las glándulas que la secretan han sido un atractivo objeto de estudio para numerosos investigadores de áreas afines, como consecuencia de la variedad de funciones en las que intervienen y de las afecciones que tienen asiento en ellas. Estas afecciones frecuentemente provocan hiposalivación o hiposialia, por lo que los estudios también se han centrado en los efectos deletéreos de la ausencia de saliva, entre los que cabe destacar un retraso en la reparación de heridas y un aumento de la incidencia de infecciones. Desde hace muchos años existen testimonios que refieren a la verosímil capacidad reparadora de la saliva. Evocando los primeros registros históricos de la literatura científica en la temática, ya en 1970, Lindsay Verrier describió que pescadores fiyianos, luego de haber recibido el lamido de perros, percibieron menor sensación de dolor y curación más rápida de ulceraciones (Verrier 1970). Años antes, en la década de 1950, Cohen y cols. ha-

bían demostrado la presencia de una proteína salival que acelera la erupción dentaria y la apertura de los párpados en ratones recién nacidos (Cohen, 1962). Posteriormente, a esta proteína se la halló en otros órganos y fluidos corporales y recibió el nombre de factor de crecimiento epidérmico (EGF), en tanto que el Dr. Cohen resultó galardonado con el premio Nobel de Medicina en 1986 por sus descubrimientos en relación a los factores de crecimiento epidérmico y nervioso (NGF), presentes en la glándula submaxilar. Actualmente se sabe que, además de los perros, animales como gatos, monos y caballos, entre otros, laman instintivamente sus heridas fomentando un efecto terapéutico en ellas (Hart et al., 2018).

El proceso general de curación de heridas incluye la secuencia de cuatro etapas sucesivas, aunque parcialmente superpuestas entre sí: hemostática, inflamatoria, proliferativa y de remodelación (Larjava, 2012). A su vez, para el desarrollo de estas etapas, se requiere de la acción coordinada de varios tipos celulares como queratinocitos, plaquetas, células endoteliales, fibroblastos y macrófagos, junto con elementos tisulares de señalización como citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento (Barrientos et al., 2008). Si bien estas características son esencialmente comunes a la mucosa bucal y a la piel, posee aceptación general el hecho de que la curación de heridas en la cavidad bucal es más rápida y deja cicatrices menos marcadas que en la piel (Brand et al., 2014) (Figura 1). Al respecto, un modelo experimental desarrollado en cerdos mostró que luego de 14 días de producida una herida en la mucosa palatina, clínicamente ésta había cerrado, en tanto que a los 28 días se hacía difícil reconocer su localización; en cambio, una herida similar practicada en la piel permanecía cubierta por la costra a los 14 días, y continuaba siendo fácilmente detectable a los 28 días (Wong, 2009). Las causas de las diferencias entre ambas zonas podrían encontrarse en la rápida renovación de células, la alta vascularización, la humedad y la presencia de una variedad de proteínas y péptidos con actividad biológica en la mucosa. Otros estudios han confirmado el efecto benéfico de la saliva al efectuar tratamientos basados en la colocación de dicha secreción sobre heridas, observando disminución del infiltrado de células inflamatorias, menor índice de infección y mayor proliferación de vasos sanguíneos y fibras colágenas (Jia et al., 2012).

En los últimos años, el interés en constante aumento por el estudio de la saliva y sus componentes ha hecho reaparecer en escena a las glándulas salivales y sus productos de secreción exócrina, así como también la utilidad diagnóstica de este biofluido. Esta perspectiva permitió redescubrir nuevas sustancias pro-regenerativas, como es el caso de las histatinas, péptidos presentes en la saliva humana y de primates superiores, previamente conocidas por sus atributos

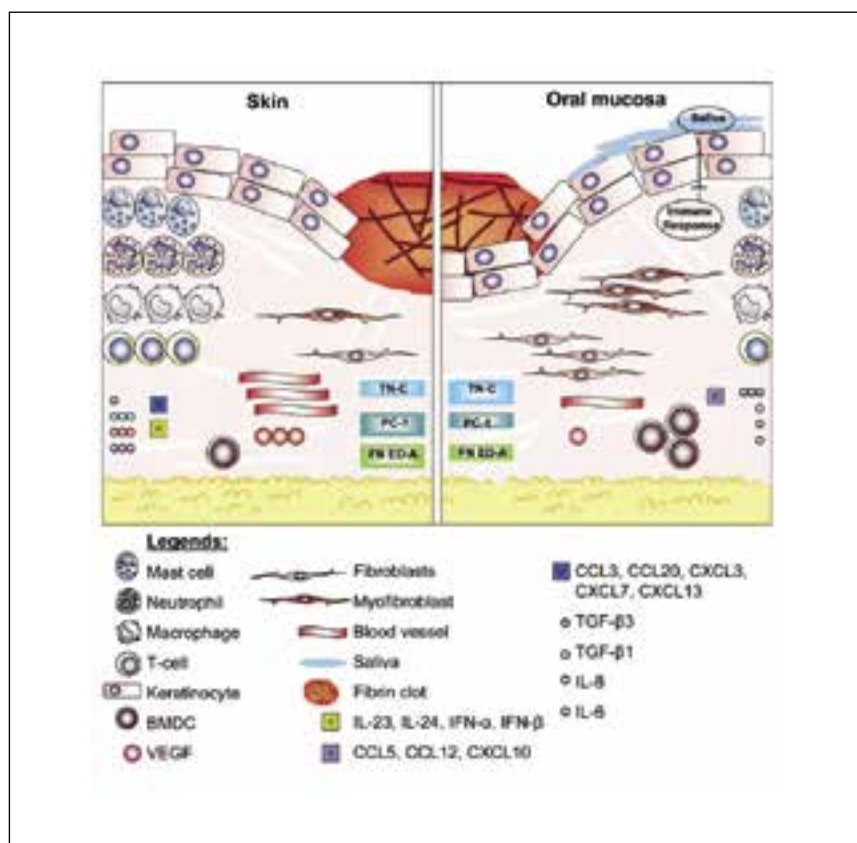


FIGURA 1. Esquema histológico comparativo entre las heridas epiteliales mucosa y dérmica. Mastocitos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos T se encuentran en menor cantidad en mucosa que en piel. Las interleucinas 6 y 8 se expresan en forma notablemente más prolongada en la piel. Las citoquinas IL-23, IL-24, IFN- α e IFN- β y las quimiocinas CCL3, CCL20, CXCL3, CXCL7 y CXCL13 están ausentes y TGF- β 1 está disminuido en las heridas orales, indicando una respuesta inflamatoria reducida en las heridas de la mucosa bucal. Por otro lado, CCL5, CCL12 y CXCL10 están presentes y TGF- β 3 está incrementada en heridas bucales. En suma, escasos vasos sanguíneos y bajo nivel de VEGF es observado en heridas bucales. Por el contrario, los fibroblastos muestran una tasa de proliferación alta. Finalmente, una mayor presencia de células derivadas de la médula ósea (BMDCs) y miofibroblastos se evidencia en heridas bucales. Tomado de Glim 2013

antimicrobianos, a los que se agregaron su papel en la migración y adhesión celular, permitiendo valorar su futuro potencial terapéutico para el tratamiento de heridas (Torres et al., 2018). A su vez, indicios en otras especies añaden evidencia en esta dirección. Por ejemplo, Inayah y cols., utilizando saliva de reptiles de la familia de los geckos, demostraron que su aplicación sobre las heridas resultantes de apéndices autotomizados de lagartijas es capaz de acelerar la curación estimulando la formación de neocapilares, favoreciendo la regeneración de la cola (Inayah et al., 2017). A pesar de estos avances, muchas de las funciones de los componentes de la saliva aún permanecen en un estado incipiente de estudio, mientras que nuevas aplicaciones terapéuticas de la saliva podrían descubrirse si se ahondara en la exploración de sus propiedades reparativas.

En función de los antecedentes descritos, el objetivo de esta revisión es proporcionar una versión actualizada de la participación de las glándulas salivales y sus componentes de secreción en la reparación de los tejidos blandos y resaltar su implicancia en la clínica odontológica. A continuación, se describen los elementos constituyentes de la saliva que, de acuerdo con el conocimiento actual, exhiben demostradas implicancias directas o indirectas sobre los mecanismos de reparación.

ELEMENTOS CONSTITUYENTES DE LA SALIVA

1. FACTORES DE CRECIMIENTO

Representan un conjunto de proteínas presentes en líquidos corporales y con efectos biológicos esenciales sobre la proliferación y diferenciación celular, la formación de vasos sanguíneos (angiogénesis) y la migración de las células (quimiotaxis) especialmente donde es necesario que se produzca la regeneración de tejidos. Los factores de crecimiento interactúan con receptores de la membrana celular que transducen la señal generando una cascada de reacciones que termina en la regulación de ciertos factores de transcripción y por lo tanto en la expresión génica. Generalmente actúan en forma autocrina o paracrina, aunque ocasionalmente pueden hacerlo en forma endocrina. De los muchos factores de crecimiento que han sido descubiertos, nos ocuparemos sólo de los que tienen presencia comprobada en la saliva y las glándulas salivales.

1.1 FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO O EGF (EPIDERMAL GROWTH FACTOR)

Está representado por una familia de proteínas relativamente pequeñas de tamaño y a pesar de que, como se mencionó, su descubrimiento fue revelado en la saliva, posteriormente ha sido encontrado en una extensa variedad de células, tejidos y fluidos corporales como plaquetas, macrófagos, epitelios, tejido nervioso, orina, leche materna, fluido seminal y plasma (Robbins y Cotran, 2005). EGF es el miembro más

estudiado de esta familia y juega un importante rol en la regulación del crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia celular (Herbst y Sandler, 2004). Mediante estos efectos, el EGF salival es capaz de promover la reparación de las zonas de mucosa dañada al tiempo que favorece el mantenimiento de la integridad del tejido gástrico (Venturi y Venturi, 2009), sucesos inducidos por la capacidad de reepitelización (Barrientos et al., 2008) y la formación de tejido de granulación del EGF (Buckley et al., 1987). Por otra parte, se ha comprobado que su concentración salival es mayor en roedores que en humanos (Brand et al., 2014), siendo a su vez la parótida y luego la submaxilar las glándulas que lo producen en mayor cantidad. Otro miembro de la familia, también presente en la saliva humana, es el factor de crecimiento transformante alfa o TGF- α (transforming growth factor alpha), el cual presenta una notable homología estructural con EGF y efectos biológicos similares. Como el EGF, TGF- α es secretado por las células ductales de las glándulas parótida y submaxilar (Zelles et al., 1995), y ambos comparten el receptor celular, el receptor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR.

Trabajos recientes sobre pacientes que padecían síndrome de Sjögren han mostrado una asociación directa entre la disminución de la producción de saliva y bajos niveles de EGF salival. Del mismo modo, la progresión y el aumento de la severidad del síndrome de Sjögren acentúan el descenso de los niveles de EGF, hecho que se supone está directamente vinculado con la aparición de las manifestaciones orales en las personas que lo padecen (Azuma et al., 2018). Por otra parte, el nivel de EGF en saliva se vio incrementado tanto en individuos con periodontitis juvenil (Hormia et al., 1993) como en pacientes que fueron sometidos a cirugía periodontal (Oxford et al., 1998). Sin embargo, otros trabajos reflejaron que en el fluido gingival crevicular los niveles de EGF y TGF- α disminuyen en la enfermedad periodontal (Sakai et al., 2006; Mogi et al., 1999) pese a que también se ha reportado una mayor actividad de EGF, posiblemente debido a una sobreexpresión de su receptor EGFR en las bolsas periodontales (Naot et al., 2005; Chang et al., 1996). Asimismo, en estudios en donde se realizó la administración exógena experimental de EGF junto con vesículas fosfolípicas transportadoras denominadas liposomas, se ha obtenido un efecto benéfico sobre la reparación ósea alveolar postextracción dentaria (Marquez et al., 2013) así como una aceleración del movimiento ortodóntico (Alves et al., 2009).

Por otro lado, EGF también ha mostrado su importancia como mediador en mecanismos como la invasión y la destrucción originada por varios tumores, y en la metástasis del cáncer, por ejemplo, a través de mecanismos que incluyen la inducción de enzimas como las metaloproteinasas de la matriz (MMP) (Liotta et al., 1991; Ohnishi et al., 2015).

1.2 FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO O NGF (NERVE GROWTH FACTOR)

Este factor fue descubierto inicialmente por Stanley Cohen al encontrarlo en el veneno de serpiente y, de manera más abundante aún, en las glándulas salivales de ratones machos. Es un polipéptido que pertenece a la familia de las neurotrofinas, sustancias producidas por el tejido nervioso y que estimulan su desarrollo, aunque además se encuentra en células no neuronales como queratinocitos (Pincelli y Yaar, 1997) y células ductales de las glándulas salivales (Murphy et al., 1977), entre otras.

Se considera que NGF posee un papel protector clave en el desarrollo y en la supervivencia de neuronas colinérgicas simpáticas, sensoriales y del cerebro anterior (Aloe et al., 2015). Su papel como factor mitótico y de supervivencia parece llevarse a cabo a través de su interacción con el receptor tirosina kinasa de alta afinidad TrkA, específico para este factor, así como con el receptor P75, inespecífico y perteneciente a la superfamilia del TNF α (Huang y Reichardt, 2003). Ambos receptores han sido identificados en células epiteliales de estratos basales de la mucosa oral (Hayashi et al., 2007 y 2008). NGF se secreta como un precursor pro-NGF que sufre un clivaje intracelular post-traslacional convirtiéndose en NGF maduro. Pro-NGF también puede ser secretado y luego procesado extracelularmente por enzimas como plasmina o MMP. Por otra parte, se piensa que el efecto de NGF sobre las células blanco depende del número y distribución de los mencionados receptores en la superficie celular (Micera et al., 2007), dado que se ha demostrado que un transporte bajo de NGF puede causar daño en las células nerviosas, como se observó en neuropatías periféricas (Hellweg y Raivich, 1994).

En la cavidad bucal, se ha probado que cuando la mucosa resulta lesionada, tanto pro-NGF como NGF salivales son capaces de acceder a sus receptores en células de estratos basales y queratinocitos. En estas condiciones, plasmina puede realizar el clivaje y así la activación del pro-NGF a NGF, el cual induce sus efectos de restitución y regeneración (Bruno y Cuello, 2006). Esto ha sido corroborado en estudios *in vitro*, en los cuales se ha observado que el agregado de NGF a cultivos de queratinocitos de mucosa humana estimula tanto la proliferación como la motilidad, aspectos esenciales para el cierre de las heridas (Hayashi et al., 2007). Los efectos que se le atribuyen a NGF abarcan aspectos de la regeneración, como motilidad celular, restablecimiento de la barrera celular, incremento de proteínas anti apoptóticas, proliferación de queratinocitos, células endoteliales y fibroblastos; aspectos en la inflamación, como la expresión de moléculas de adhesión, liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis de neutrófilos y angiogénesis; y aspectos en la remodelación, como expresión de las MMP, diferenciación de fibroblastos, etc. (Schenck et al., 2017).

Resulta interesante notar que varios estudios efectuados sobre pacientes con diabetes insulinodependiente han revelado un descenso en los niveles salivales de EGF y NGF, lo que se supone tendría incidencia en la menor tasa de curación de heridas bucales de aquellos que la padecen (Oxford et al., 2000; Nagy et al., 2001).

1.3 FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR O VEGF (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR)

Es una proteína de señalización, descubierta en 1989, cuyos efectos más estudiados se relacionan con la formación y el crecimiento de vasos sanguíneos, a través de la estimulación de la división y migración de las células endoteliales. Si bien VEGF incluye a un grupo de proteínas entre las que se destacan VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento placentario (PLGF), la mayoría de los estudios refieren a VEGF-A cuando se menciona a VEGF. La producción de al menos algún miembro de la familia ha sido descrita en células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos, macrófagos, mastocitos, acinos salivales y células tumorales (Veikkola y Alitalo 1999).

Se han demostrado los potentes efectos de VEGF sobre la formación de novo del sistema circulatorio embrionario (vasculogénesis) así como en el crecimiento de vasos sanguíneos provenientes de vasos preexistentes (angiogénesis). Su producción puede inducirse en células que no están recibiendo suficiente oxígeno, circunstancia que aumenta la generación de HIF (factor inducible por hipoxia), que es quien entre otras acciones media la transcripción, síntesis y liberación de VEGF. Asimismo, este factor angiogénico ha sido implicado en procesos neoplásicos al observarse el incremento de sus niveles séricos en pacientes que padecen carcinoma orofaríngeo (Polz-Dacewicz et al., 2016), mientras que su concentración salival aumentaría en pacientes que presentan tumores de las glándulas salivales (Derringer y Linden, 2007; Błochowiak et al., 2019).

Recientemente se ha reportado que el VEGF tiene una participación importante en la regeneración del tejido glandular en un modelo experimental basado en una injuria de la glándula submaxilar (Nam et al., 2019). Por otra parte, se le ha asignado al VEGF salival un papel esencial en la curación de la mucosa oral al evidenciarse deficientes procesos de neovascularización y reepitelización de heridas palatinas ante bajos niveles de este factor en la saliva (Keswani et al., 2013). Además, se ha encontrado un incremento en el nivel del factor en la encía y en el fluido gingival crevicular de pacientes con enfermedades gingivoperiodontales (Kasprzak et al., 2012; Prapulla et al., 2007), aunque restan estudios más profundos para terminar de elucidar si este incremento forma parte de los mecanismos de daño, o bien del intento de reparación

que experimentan los tejidos durante la evolución de dicho tipo de afecciones.

En un interesante estudio, Guang y cols. evaluaron los efectos in vivo e in vitro de VEGF en los tejidos próximos a implantes dentales con superficies de titanio. Los autores demostraron que VEGF no solamente promueve la neovascularización, sino que también estimula la proliferación de osteoblastos y la expresión de varias proteínas relacionadas directamente con su actividad en la superficie implantaria (Guang et al., 2017).

1.4 FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO O IGF (INSULIN GROWTH FACTOR)

Los factores de crecimiento semejantes a la insulina o insulínicos son hormonas polipeptídicas segregadas en múltiples tejidos por efecto de la hormona de crecimiento (GH), siendo responsables de parte de sus acciones. En realidad, estos factores integran un sistema formado por dos ligandos, IGF-1 e IGF-2, y dos receptores, IGF1R y IGF2R, junto con enzimas (IGFBP) y proteínas transportadoras (IGFBP 1-6). Tanto IGF-1 como IGF-2 se sintetizan principalmente en el hígado, aunque también pueden hacerlo en corazón, pulmón, riñón y cerebro. Las células ductales de las glándulas submaxilar y parótida también sintetizan IGF-1 y IGF-2 (Zelles et al., 1995) y ambos han sido aislados de la saliva humana (Costigan et al., 1988).

Los factores de crecimiento insulínicos tienen un reconocido efecto en el desarrollo fetal, pudiendo producir un tipo de enanismo si se presenta déficit de ellos. Por otro lado, IGF-1 ha mostrado ser un potente regulador del desarrollo de los oligodendrocitos en el cerebro y de la mielinización en el sistema nervioso central (McMorris, 1993). Entre sus acciones sobre el metabolismo, se han destacado sus efectos hipoglucemiante y anabólicos. Existe evidencia de que los menores niveles de IGF en individuos que padecen diabetes serían una de las razones del retraso en la cicatrización de heridas en estos pacientes (Bitar y Labbad, 1996; Grose et al., 2002). IGF-1 estimula la síntesis proteica y posee efectos similares a la insulina sobre los hidratos de carbono, mientras que en el hueso aumenta la síntesis de colágeno y contribuye a mantener la masa ósea (Conchillo et al., 2007). Adicionalmente, en un modelo experimental en ratas se ha probado que la administración subcutánea de IGF-1 reduce la pérdida de hueso alveolar e incrementa la formación de hueso nuevo, luego de la extracción del primer molar inferior (Kumasaka et al., 2015).

1.5 FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA O TGFβ (TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA)

Se trata de una familia que incluye tres isoformas: TGF-β1, TGF-β2 y TGF-β3, junto con otros factores como las proteínas morfogénicas óseas (BMP), acti-

vinas, inhibinas y la hormona antimulleriana, siendo TGF- β 1 el miembro más estudiado. Esta familia es secretada por una gran variedad de tipos celulares, incluyendo plaquetas, macrófagos, linfocitos, fibroblastos, células óseas y queratinocitos (Zelles et al., 1995). Particularmente en los macrófagos, TGF- β 1 se halla formando un complejo con otras proteínas sobre la superficie celular y puede ser liberado en procesos inflamatorios por acción de plasmina o proteinasas séricas.

Las funciones de TGF- β 1 son amplias y dependen del tipo celular y de las circunstancias en que es inducido. En la inflamación aumenta el reclutamiento de células y promueve el desbridamiento tisular producido por los macrófagos (Barrientos et al., 2008). Estudios *in vitro* han demostrado su potente capacidad para estimular la iniciación de la formación de tejido de granulación a través de la expresión de genes asociados a la formación de matriz extracelular, como el de la fibronectina. En cuanto a la etapa proliferativa, TGF- β 1 está involucrado tanto en la regulación de la angiogénesis como en la formación de matriz extracelular, destacándose su papel estimulante de la producción de colágeno I y III e inhibitorio de las proteínas de degradación MMP-1, MMP-3 y MMP-9 (White et al., 2000; Zeng et al., 1996).

Por otro lado, las isoformas TGF- β 2 y TGF- β 3 también han mostrado efectos significativos en el reclutamiento de células inflamatorias y fibroblastos hacia el sitio de la herida. En este aspecto, ambos integrantes poseen, al igual que el TGF- β 1, una acción promotora de la angiogénesis y la reepitelización (Cordeiro et al., 1999; Graycar et al., 1989). Por su parte, las BMPs son capaces de inducir la formación de hueso y cartílago, a través de la diferenciación de osteoblastos, lo que ha llevado a su utilización con fines experimentales y terapéuticos, por ejemplo mediante la aplicación en fracturas y otras patologías óseas como la osteoporosis (Sierra-García et al., 2016).

En las glándulas salivales, al igual que otros factores de crecimiento, tanto TGF β como sus receptores han sido localizados especialmente en las células ductales, en tanto que la alteración de su función fue relacionada con la fibrosis y otros daños de la actividad secretoria glandular (González et al., 2016). Interesantemente, en pacientes con enfermedad periodontal los niveles de TGF- β sérico, salival y del fluido gingival crevicular han mostrado ser más altos que en pacientes controles (Khalaf et al., 2014). A su vez, se ha planteado que este incremento de TGF- β junto con su papel regulador de la formación de tejido conectivo podrían ser responsables, al menos en parte, de alteraciones cardiovasculares, como las afecciones de la arteria aorta asociadas a la enfermedad periodontal (Suzuki et al., 2015).

Por último, cabe mencionar la singular vinculación de TGF- β con el cáncer debido a los controversiales re-

sultados, a través de los cuales parece tener un doble papel, dado que en primer término muestra efectos como supresor de tumores en etapas iniciales, mientras que podría actuar como promotor de la metástasis del cáncer en etapa tardía (Xu et al., 2016).

1.6 FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO O FGF (FIBROBLAST GROWTH FACTOR)

También corresponde a un grupo de factores de crecimiento, aunque con importante actividad mitógena. La familia comprende a 23 miembros (Barrientos et al., 2008), los cuales son producidos por queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, condrocitos, células de músculo liso y mastocitos (Zelles et al., 1995). Los FGFs tienen la particularidad de actuar en combinación con proteoglicanos como heparina y heparán sulfato para activar a sus receptores específicos FGFR.

FGF-2, también conocido como bFGF (basic fibroblastic growth factor), es uno de los miembros más estudiados, habiéndose reportado su incremento en heridas agudas y desempeñando un papel importante en la formación de tejido de granulación, reepitelización y el remodelado tisular (Gorlin, 1997), aunque su nivel parece disminuir en las heridas que experimentan cronicidad (Robson, 1997). Asimismo, mediante estudios *in vitro* se ha propuesto que FGF-2 regula la síntesis y deposición de varios componentes de la matriz extracelular, incrementa la movilidad de los queratinocitos durante la reepitelización (Sogabe et al., 2006; Di Vita et al., 2006) y promueve la migración de fibroblastos, estimulándolos a producir colagenasa (Sasaki, 1992). A diferencia de los otros integrantes del grupo, FGF-7, también conocido como KGF (Keratinocyte Growth Factor) parece tener predilección por las células epiteliales en sus acciones mitogénicas (Werner, 1998).

En la saliva FGF fue descubierto en el año 1995 por van Setten (van Setten, 1995), y poco tiempo después, al menos parte de su enfoque comenzó a vincularse al estudio del cáncer oral. En este sentido, una publicación reciente reportó que un grupo de pacientes con carcinoma de células escamosas no tratado mostró mayores niveles salivales de FGF que un grupo de pacientes controles y un grupo con carcinoma bajo tratamiento. Dado que los valores resultantes en saliva, a diferencia del suero, tenían correlación con el estadio del carcinoma, los autores de este trabajo han propuesto la determinación del FGF salival, en lugar del sanguíneo, como un método fiel para las prácticas diagnósticas del mencionado tipo de cáncer (Gupta et al., 2019).

Hiramatsu et al., han localizado al FGF-2 tanto en regiones ductales como en nervios autonómicos de la glándula submaxilar de la rata (Hiramatsu et al., 1994). Además de lo relativo a las neoplasias, el FGF-

2 salival cumple funciones tendientes a la aceleración de la regeneración tisular a través de sus efectos angiogénicos, formación del tejido de granulación y proliferación de células epiteliales. Además, FGF-2 fue encontrado en heridas resultantes de la extracción de molares en ratas (Tominaga, 1995). Sin embargo, las propiedades benéficas parecerían no limitarse a los tejidos bucales, sino que FGF-2 desempeñaría un papel regenerativo tanto en los tramos más distales del tracto digestivo como en la misma glándula salival (Kagami et al., 2000).

2. INHIBIDOR DE LA PROTEASA LEUCOCITARIA SECRETORA O SLPI (SECRETORY LEUKOCYTE PROTEASE INHIBITOR)

Originalmente aislado de la saliva humana (Thompson y Ohlsson 1986) es una proteína inhibidora de las serin proteasas. Una de sus primeras funciones documentadas fue la habilidad para inhibir el desarrollo bacteriano, demostrando en numerosos estudios una reducción en el desarrollo de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Neisseria gonorrhoeae* mediante una administración exógena de SLPI (Cooper et al., 2012; Gomez et al., 2009; Hiemstra et al., 1996). Posteriormente, otros estudios se enfocaron en los efectos antivirales de SLPI, principalmente en su papel en la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), demostrando su capacidad para inhibir la infección de monocitos y macrófagos y confirmando su presencia en saliva, lo cual lo proponen como uno de los factores que contribuyen a la baja transmisión oral del virus (Drannik et al., 2011; McNeely et al., 1995).

En mamíferos, SLPI es comúnmente encontrado en las mucosas, y se encuentra altamente expresado en células acinares de las glándulas parótida y submaxilar, así como también en el tracto bronquial y urogenital. Su presencia no solo provee defensa contra las noxas biológicas, sino que también juega un importante papel en la inflamación y la reparación de heridas. Esta función fue demostrada por varios estudios in vivo en animales transgénicos knockout para SLPI, los cuales, luego de ser sometidos a una herida cutánea experimental, presentaron mayor inflamación y actividad de elastasa, impidiéndose así la reparación tisular normal, efectos que fueron revertidos con la administración exógena de SLPI.

Otros autores afirman que su actividad antiinflamatoria no está relacionada a su actividad antiproteasa, sino que se debe a una disminución en la expresión de citoquinas proinflamatorias, convirtiendo al SLPI en un regulador transcripcional de factores condicionantes de la reparación de heridas como lo es el TNF α . El descubrimiento de sus propiedades antiinflamatorias ha guiado a los científicos a la utilización del SLPI en diferentes campos de la medicina, hallándose un

rol protector en varios modelos animales de isquemia tisular de diferentes órganos como el hígado, el riñón e incluso el cerebro.

3. HISTATINAS

Las histatinas son una familia de unas 12 proteínas de bajo peso molecular, ricas en histidina, que se expresan en la saliva de humanos y primates superiores, ampliamente estudiadas por sus capacidades anti-fúngicas. Son codificadas por los genes HIS1 e HIS2, los cuales dan origen a la histatina-1 e histatina-3, respectivamente. El resto de las proteínas de esta familia son producto del clivaje postraduccional intra y extracelular de las anteriores dos (Oppenheim et al., 1988; Melino et al., 2014). Son sintetizadas y secretadas por los acinos serosos de las glándulas parótida, submaxilares, sublinguales y las de Von Ebner, aunque también se ha reportado la expresión de estos péptidos en glándulas lagrimales humanas, líneas celulares y metástasis provenientes de melanomas, y su concentración en la cavidad bucal fluctúa de acuerdo a diferentes factores como el ritmo circadiano y la edad, teniendo también en cuenta que son un componente muy importante de la película adquirida del esmalte.

Los miembros más estudiados son la histatina-3, a partir de la cual se producen la histatina-5 y 6, y la histatina 1, la cual sufre proteólisis post secreción para dar lugar a la histatina-2. (Melino et al., 2014).

Numerosos estudios han demostrado su importancia como agentes antimicrobianos contra *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* y *Staphylococcus aureus* entre otros, inhibiendo parcial o completamente su desarrollo (Sun et al., 2009; Kong et al., 2016). Esta función se encuentra altamente ligada a la curación de las heridas orales, dado que inhibe la invasión y el desarrollo microbiano en aquellas alteraciones de la integridad tisular, incluso se ha demostrado su participación como inhibidores de las MMP-2 y 9, producidas por la invasión periodontal de bacterias como la *Porphyromonas gingivalis* (Murakami et al., 1991; Bhadbhade et al., 2013; Melino et al., 2014).

Durante la última década, ha cambiado el foco en la investigación de la reparación oral en la búsqueda de nuevos mediadores del proceso, debido a que en humanos los factores más estudiados hasta el momento, como por ejemplo EGF y NGF, no alcanzan concentraciones semejantes a las halladas en roedores. A la luz de estos nuevos hallazgos, es cuando aparecieron en escena nuevos protagonistas capaces de cumplir dicho rol. A raíz de esta vacancia, en 2008 Oudhoff y colegas, mediante screening y fraccionamiento proteico de la saliva humana, lograron demostrar por primera vez que las histatinas son el factor más importante contenido en el biofluido con la capacidad de promover la migración y adhesión de queratino-

citosis *in vitro*. Este efecto es mediado por las histatinas 1, 2 y 3 principalmente, pero no por la histatina 5 (Oudhoff et al., 2008; 2009). En la actualidad esta familia de proteínas salivales ha cobrado un gran interés por sus posibles usos terapéuticos como coadyuvante en la reparación de heridas en general, debido a que se encuentra involucrada en las múltiples etapas del proceso, estimulando la reepitelización, angiogénesis y promoviendo la migración y adhesión de células del tejido conectivo como fibroblastos gingivales y osteoblastos (Torres et al., 2017; Blotnick et al., 2017). Hoy en día, gracias a las técnicas de laboratorio, estos péptidos, que han demostrado ser benéficos para el tratamiento de heridas, pueden ser fácilmente producidos de forma sintética a gran escala y bajo costo. Posiblemente, la investigación y el uso futuro de estos "biofármacos" irá en aumento y podrá ser aplicado en diferentes ámbitos clínicos como la implantología oral, debido a su habilidad para promover la adhesión celular a las superficies de titanio, facilitando la oseo-integración y mejorando su pronóstico a largo plazo (Van Dijk et al., 2017).

4. PAROTINA

Se trata de una sustancia de composición proteica a la que durante años se le ha dado la denominación de hormona de las glándulas salivales. Los primeros antecedentes de la literatura científica referida a la parotina datan de 1944, cuando Ogata e Ito lograron su extracción desde glándulas parótidas frescas de ganado bovino. La extracción de parotina desde la saliva humana fue realizada por primera vez en el año 1956, por Ito (Ito y Endo, 1956). Durante las décadas siguientes, varios autores se han interesado en el estudio de la parotina, y fue, en gran medida, el descubrimiento de las características de sus acciones lo que condujo a otorgarle un papel endocrino a las glándulas salivales. Sin embargo, en los últimos años las publicaciones que hacen referencia a la parotina son escasas, quizás como consecuencia de que otros componentes salivales como los factores de crecimiento y las histatinas han centralizado la atención de las investigaciones en la temática.

Ensayos de inmunohistoquímica han brindado evidencia sobre la presencia de parotina, como otros factores de crecimiento, en las células ductales de las glándulas (Takano y Suzuki 1971). Entre las funciones mencionadas por distintos estudios, se destaca el mantenimiento de tejidos mesenquimáticos como los dentarios, hueso, cartílago y tejido conectivo. Estudios con parotina en ratones y otros animales muestran hipocalcemia y leucocitosis, mientras que se observa un aumento de la calcificación en la dentina de incisivos de roedores (Ito, 1960) al mismo tiempo que se ha propuesto que parotina regula la función de los odontoblastos, juntamente con calcitonina y parathormona (Saitoh y Wakabayashi, 2000).

5. CALICREÍNA

Corresponde a una proteasa presente en el plasma, aunque también se encuentra en otros órganos y tejidos, en donde, en conjunto, recibe el nombre de calicreína tisular o glandular. A la calicreína tisular la encontramos en las glándulas salivales, el sistema nervioso central, los riñones, las glándulas sudoríparas, testículo, próstata, páncreas y tracto digestivo. La calicreína plasmática tiene como función generar el nonapéptido bradiquinina, por lo que indirectamente tiene un efecto vasodilatador, en tanto que también interactúa con el factor XII, favoreciendo así la cascada de la coagulación. La calicreína tisular puede actuar sobre los cininógenos de alto y de bajo peso molecular, dando lugar al decapeptido lisil-bradicinina, cuya acción es similar a la de bradiquinina (Ganong, 2002). Dado el incremento de su nivel en tumores de las glándulas salivales, se ha vinculado a distintos tipos de calicreína con un efecto benéfico en estos procesos (Hashemipour et al., 2016).

6. FACTOR TISULAR

El factor tisular o factor III es una proteína transmembrana, a veces considerada como receptor, que actúa como primer iniciador de la hemostasia fisiológica por la vía extrínseca. Se encuentra altamente expresado en muchos de los tejidos, principalmente fibroblastos y células endoteliales, y en condiciones normales no se encuentra expuesto al torrente sanguíneo, pero queda expuesto al producirse una injuria, desencadenando la cascada de la coagulación (Berckmans et al., 2011). No posee actividad enzimática por sí mismo, pero se une fuertemente al factor VII de la coagulación promoviendo su activación a factor VIIa y aumentando su actividad proteolítica e iniciando la vía (Zacharski et al., 1981; Hoffman 2018). Estudios recientes han demostrado también su capacidad de mediar una respuesta celular activando diferentes vías de señalización y alterando la expresión génica. Se ha demostrado la existencia de vesículas extracelulares que contienen factor tisular en saliva y otros fluidos corporales como la orina, lo que, según algunos autores, podría explicar el instinto innato que poseen los animales de lamer sus heridas, favoreciendo la formación del coágulo y el inicio de la reparación tisular. Estas vesículas provienen de micropartículas y exosomas de diferentes tipos celulares, y mediante su contacto con un sitio lesionado son capaces de desencadenar la cascada de la coagulación, otorgándole a la saliva una función inicial en el mecanismo de la reparación (Berckmans et al., 2011; Brand et al., 2014).

7. LEPTINA

La leptina es una hormona peptídica anti-obesidad codificada por el gen obeso (ob) (Zhang et al., 2005). Es producida principalmente por adipocitos madu-

ros, pero también se conoce su producción en otros tejidos como la placenta, el estómago, el músculo esquelético, el cerebro y la glándula pituitaria. Desde su descubrimiento en 1994 ha sido estudiada con creces por cientos de grupos de investigación en el mundo, principalmente en el área de la neuroendocrinología de la obesidad, ya que ésta influye en la ingesta de alimentos al suprimir el neuropéptido Y en el hipotálamo y estimular el gasto energético y la termogénesis por su interacción con la corteza suprarrenal. Sin embargo, los receptores específicos para leptina se encuentran de forma ubicua (p. ej., glándula tiroidea, glándulas suprarrenales, pulmón, placenta, riñón, hígado y células endoteliales) sugiriendo además un rol de la leptina a nivel periférico, que aún hoy permanece poco estudiado (Münzberg y Morrison 2015).

Hace aproximadamente dos décadas fue detectada y aislada en la secreción salival otorgándole como función principal la estimulación de los receptores estomacales, (Gröschl et al., 2001) pero estudios recientes han demostrado su vinculación con la migración y proliferación de células epiteliales y la angiogénesis alrededor de las heridas en la mucosa oral (Umeki et al., 2014). Este hallazgo importante podría explicar la importancia fisiológica de la leptina salival en la reparación de heridas y un posible uso futuro en el tratamiento o prevención de lesiones en la mucosa bucal.

8. CORTISOL

El cortisol es una hormona que se produce como consecuencia de la acción coordinada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Es el glucocorticoide más activo en el humano y su secreción desde la glándula adrenal hacia la sangre es alta durante la mañana y disminuye por la noche (Aguilar-Cordero et al., 2014). Desde la sangre, el cortisol puede pasar a la saliva o a la orina. El cortisol salival es un indicador confiable del cortisol plasmático, por lo que actualmente está incrementándose el dosaje de la hormona en la saliva como medio de diagnóstico y control de afecciones, debido a la facilidad de la técnica de toma de muestra. La hipersecreción de cortisol ha sido observada como una vía fisiológica relacionada con los efectos del estrés crónico, con resultados nocivos para la salud por la reducción de la eficacia inmunológica (Vedhara et al., 1999; Martin, 1997), especialmente interviniendo en la función de las células T y la interleucina-1 (Ebrecht et al., 2004). Además, el incremento en la concentración salival de cortisol ha sido correlacionado con un incremento en los niveles de inmunoglobulinas A, G y M, así como con una menor curación de heridas en la mucosa bucal (Rai y Kaur, 2012). Por otra parte, entre sus amplias acciones sistémicas es proclive a activar la vía antiinflamatoria, efecto que también podría manifestarse a nivel bucal dada su presencia en la saliva.

9. OPIORFINA

Se trata de un pequeño y poco estudiado péptido descubierto en el año 2006 por un grupo de investigadores del Instituto Pasteur de París. Tras ser aislada de la saliva humana, la opiorfina fue probada en ratas, donde se comprobó su potente efecto analgésico, similar e incluso superior al de la morfina (Wisner et al., 2006). Esta acción analgésica parece alcanzarse por medio de la activación de la vía opioide, mecanismo muy similar al empleado por otro péptido, la sialorfina, hallada en la saliva de ratas algunos años antes por el mismo grupo de investigadores.

10. INTERLEUQUINAS E INMUNOGLOBULINAS

Varios tipos de interleuquinas han sido detectadas en la saliva a pesar de que la ubicación exacta de las células que las originan no está clara. Entre ellas, IL-6, proinflamatoria, e IL-10, antiinflamatoria, son las que con mayor frecuencia han sido reportadas. En investigaciones sobre heridas, particularmente IL-10 ha mostrado reducir el infiltrado de neutrófilos y macrófagos y la expresión de quimiocinas y citoquinas en el sitio injuriado (Sato et al., 1999; Moore et al., 2001; Doğan et al., 2016), en tanto que además ha mostrado capacidad para inhibir la generación de escaras (Liechty et al., 2000).

Por otra parte, de todas las inmunoglobulinas, la más abundantemente hallada en saliva es la IgA, que posee un papel importante en la respuesta inmune adaptativa humoral. La inmunoglobulina A también es conocida como inmunoglobulina secretoria y se encuentra en secreciones de los tractos gastrointestinal, respiratorio y urogenital, lágrimas y leche materna. Su función estaría vinculada especialmente a la inhibición de la adhesión bacteriana y viral a las células epiteliales y dentarias y a la neutralización de las toxinas bacterianas y víricas (Shifa et al., 2008; Thaweboon et al., 2008). Además, se tiene información de que el nivel de inmunoglobulina A en saliva está asociado directamente con situaciones de estrés y, por lo tanto, con el nivel del cortisol salival (Burns et al., 2004; Bandelow et al., 2000).

11. FACTORES TREFOIL

En la reparación de heridas del tracto gastrointestinal una nueva familia de proteínas parecidas a factores de crecimiento, presente en todas las secreciones mucosas de mamíferos, se convirtió en foco de nuevas investigaciones, se trata de una familia de proteínas pequeñas y solubles cuyo primer integrante fue descubierto en los años 80 durante la purificación de insulina de páncreas porcino y fue denominado en ese entonces PSP (Pancreatic Spasmolytic Peptide) (correspondiente al TFF2), pero que a mediados de los años 90 su nombre cambió a "Trefoil Factors" (Thim, 1997).

Los tres integrantes de esta familia de factores (TFF1, TFF2 y TFF3) se encuentran presentes en las secreciones mucosas a lo largo de todo el tracto gastrointestinal y principalmente son el producto de secreción, entre otros, de las células caliciformes, pero difieren en la ubicación de su producción, por ejemplo TFF1 y 2 son secretados principalmente en la mucosa gástrica y en las glándulas de Brunner, pero también se encuentran presentes en algunas células pancreáticas, la vesícula biliar, partes del tracto respiratorio y los ductos de glándulas mamarias. Sin embargo, el TFF3 además de su localización intestinal también se encontró presente en útero, glándula mamaria, ciertas áreas del cerebro (hipotálamo y glándula pituitaria), secreciones lagrimales y es el único miembro de la familia encontrado en la saliva total, producto de la secreción de la glándula parótida y submaxilar, principalmente (Storesund et al., 2008 y 2009; Choudhary et al., 2015).

Entre las funciones atribuidas en la literatura a estos factores se incluyen la regeneración y reparación de heridas, a través de promover la proliferación y migración de células epiteliales, también existen estudios sobre su capacidad angiogénica a través de HIF1 α estimulando la neovascularización de las heridas mucosa. Además existen trabajos en donde evalúan sus propiedades antiapoptóticas mediante activación de la vía NF κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas). Muchas de estas capacidades están estrechamente vinculadas, o más bien requieren, de la capacidad de dimerización de estos factores, ya que se ha demostrado que las formas monoméricas de TFF1 y TFF3 son hasta 8 veces menos activas que las formas dimericas. Se han descrito también la capacidad inmunomoduladora de estos factores, disminuyendo la actividad de enzimas proinflamatorias como la ciclooxigenasa 2 (COX2) y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), inducidas por LPS en monocitos modulando de esta forma la respuesta inmune en las heridas bucales.

Si bien su expresión a lo largo de todo el tracto gastrointestinal contribuye a la integridad de las barreras mucoepiteliales, en la cavidad oral el principal miembro presente es el TFF3, cuya expresión está descrita desde saliva y glándulas (Storesund et al., 2009) como así también en queratinocitos (Storesund et al., 2008), y su disminución ha sido asociada a condiciones patológicas como el cáncer oral y la periodontitis por diversos autores (Choudhary et al., 2015).

12. LACTOFERRINA

Sin duda podríamos ubicar a la lactoferrina como uno de los componentes más ubicuos y multifuncionales del organismo. Se trata de una glicoproteína descubierta en 1939 en la leche de vaca; forma parte de la familia de las transferrinas, aunque posee características particulares. En comparación a las

transferrinas presenta una alta capacidad de unión a hierro inclusive a pH menores a 4. Es secretada principalmente por las células epiteliales en forma de apo-proteína y forma parte de un vasto número de biofluidos exocrinos como la leche, la saliva, la bilis, el jugo pancreático, secreciones bronquiales y nasales, las lágrimas, las secreciones genitales, etc. (Karav et al., 2017). Su hallazgo en plasma también es habitual, debido a la liberación por parte de los polimorfonucleares durante la transición de promielocito a mielocito, pero es rápidamente catabolizado por los hepatocitos.

Su función en los fluidos corporales es, principalmente, modular la respuesta del huésped como elemento clave en la primera línea de defensa. Mediante su actividad de quelante de hierro, elemento esencial para el desarrollo bacteriano, inhibe la proliferación y adhesión de microbios (bacteriostático) aunque, además, es capaz de unirse a los lipopolisacáridos (LPS) de la pared de bacterias Gram negativas y producir la desintegración de su pared (bactericida). Existen además estudios donde se demuestra la habilidad para modular la respuesta inmune a partir de la activación del complemento y la regulación de la quimiotaxis, diferenciación y proliferación de las células de la inmunidad (Farnaud y Evans 2003).

Como se ha dicho anteriormente, la cavidad bucal presenta una incontable variedad de especies microbiológicas como flora normal, que puede prosperar en determinadas circunstancias. La pérdida de la integridad de las mucosas es una de ellas, pero la presencia de la lactoferrina en la saliva no solo impide el asiento de infecciones oportunistas en dichas heridas, sino que también podría modular la respuesta inmune que tendría lugar si la infección ocurriera (Fine 2015). Es decir, que la lactoferrina contribuye de manera directa en las primeras etapas de la curación de las heridas, asegurando la asepsia y controlando la inflamación (Velusamy et al., 2013; Fine 2015).

Existen además artículos que demuestran la propiedad inhibitoria sobre la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF α) y la producción de radicales hidroxilos evitando así la peroxidación lipídica de las membranas celulares. Incluso se han estudiado sus propiedades osteoconductoras (Naot et al., 2005; Montesi et al., 2015), antifúngicas, antivirales, antiparasitarias y anticancerígenas entre otras. Hoy en día se discute en la literatura, su posible uso terapéutico como, por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad periodontal y las lesiones protésicas, lo que acrecienta la expectativa de la comunidad médica en el uso de lactoferrina con fines farmacológicos o nutriceuticos (Naot et al., 2005; Amini y Nair, 2014; Görmez et al., 2015).

CONCLUSIONES

A pesar de que funciones de la saliva como la lubri-

cación, fonación, percepción del gusto y absorción deben su esencia al contenido acuoso, la idea de la saliva considerada como un simple fluido basado en agua y con escasos solutos disueltos, especialmente minerales, debe ser definitivamente desechada. La presencia de numerosos componentes, cuyas propiedades reparadoras y protectoras de los tejidos orales han sido ciertamente demostradas, brinda a la saliva un conjunto de funciones dinámicas de inconmensurable relevancia tanto en la fisiología como en los procesos patológicos. En efecto, puede predecirse fundamentalmente que ante una situación de hipofunción salival se hallará dificultado el mantenimiento de la integridad tisular, en parte por el menor volumen de agua, pero probablemente también por la menor presencia de los componentes vinculados a la reparación contenidos en la saliva. En estudios en ratas a las cuales se les extirpó las glándulas submaxilares y sublinguales, se ha demostrado que se produce un incremento en la pérdida de hueso alveolar en comparación con las ratas sanas, e incluso se ha evidenciado que dicha ablación acentúa la pérdida ósea ocasionada por la enfermedad periodontal experimental (Vacas et al., 2008). Asimismo, en nuestro laboratorio se demostró que la submandibulectomía retrasa los tiempos de reparación alveolar en un modelo de exodoncia experimental en ratas, al mismo tiempo que incrementa los niveles de mediadores de la respuesta inflamatoria en los tejidos que rodean al diente (Mohn et al., 2015 y 2018).

Como se mencionó anteriormente, el normal funcionamiento de la cavidad bucal expone a los tejidos que la conforman a una gran cantidad de agresiones físicas, mecánicas, químicas y microbiológicas, que requieren la existencia de un sistema eficiente de protección. Asimismo, las lesiones en las piezas dentales, intervenciones odontológicas traumáticas y los malos hábitos culturales, suman riesgos para la integridad de los tejidos bucales. En las actividades más variadas y aun siendo muchas veces incapaces de advertirlo, podemos estar ocasionando algún nivel de daño. En los últimos años ha tomado auge la utilización de piercings en la lengua, los labios y los carrillos, lo que representa, por un lado, un agente con alto riesgo de provocar traumatismos en tejidos blandos y duros, y por otro, una exacerbación de las posibilidades de infección, dado que somete a los tejidos bucales y a las glándulas salivales a un trabajo más exigente y sostenido del que cumplen regularmente.

Por otro lado, debido a la globalización y los grandes avances en los tratamientos odontológicos, particularmente en áreas como implantología y ortodoncia, se incrementó la exigencia de soluciones estéticas y funcionales por parte de los pacientes mayores, afectados por la hiposalivación.

El aumento en la expectativa de vida de la población mundial acentúa la proporción de adultos de edad

avanzada, con la consecuente aparición de nuevos desafíos fisiológicos. Esto acrecienta las probabilidades de consumo de medicamentos y el desarrollo de patologías, como enfermedades autoinmunes o tumores que alteran el funcionamiento glandular ocasionando hiposalivación, padecimientos cada vez más frecuentes, pero que, hasta hace no muchas décadas atrás, eran de rara o escasa incidencia.

Por todo esto, es menester que el odontólogo incluya en el criterio diagnóstico algún tipo de evaluación de la tasa de secreción salival. La hiposalivación, que involucra un menor volumen de saliva en la cavidad bucal y, consecuentemente, una menor presencia de componentes reparativos, debería ser tratada con alguna sustancia capaz de restituir, al menos en parte, las funciones salivales, ayudando a equilibrar la deficiencia en los mecanismos de reparación.

Factor	Función favorecida	Fase de la reparación			
		Hemostática	Inflamatoria	Proliferativa	Remodeladora
EGF	Reepitelización			+++	++
NGF	Motilidad y proliferación de queratinocitos Inflamación Formación y remodelado de la matriz extracelular		+	+++	+
VEGF	Formación de tejido de granulación Angiogénesis y vasculogénesis Regeneración de tejido glandular			+++	
IGF	Desarrollo embrionario Hipoglucemia y anabolismo Osteogénica				++
TGF- β	Inflamación Formación de tejido de granulación Reepitelización Formación y remodelado de la matriz		++	++	
FGF	Formación de tejido de granulación Reepitelización Formación y remodelado de la matriz			+++	+
SLPI	Inflamación Inmunología antiviral		+++		
Histatinas	Acción antifúngica y antibacteriana		+++	+++	
Parotina	Regulación del metabolismo mineral				+
Calicreína	Coagulación Vasodilatación	++	+		
Factor tisular	Coagulación	+++	+		
Leptina	Reepitelización Angiogénesis			+++	
Cortisol	Inflamación		+++		
Opiorfinas	Analgesia		+++		
Interleuquinas e inmunoglobulinas	Inflamación e inmunidad		+++	+	
Factores trefoil	Regeneración y reparación Proliferación y Migración epitelial Angiogénesis y neovascularización Antiapoptótico e inmunomodulación		+++	++	
Lactoferrina	Inmunomodulación Antibacteriana	+	++	+++	+

TABLA 1. Resumen de los componentes salivales vinculados con la reparación y su asociación con cada fase del proceso. Los signos + indican asociación positiva. El mayor número de signos + indica mayor nivel de acción en la fase de acuerdo a la evidencia bibliográfica actual, aunque esta graduación debe considerarse de modo orientativo

REFERENCIAS

- Aguilar-Cordero MJ, Sánchez-López AM, Mur Villar N, García-García I, Rodríguez-López MA, Ortigón-Piñero A y Cortes-Castell E. (2014). Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos; revisión sistemática. *Nutr Hosp*, 29(5), 960–68. <https://doi.org/10.3305/nh.2014.29.5.7273>
- Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO y Micera A. (2015). Nerve growth factor: a focus on neuroscience and therapy. *Curr Neuropharmacol*, 13(3), 294–303. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150403231920>
- Alves JB, Ferreira CL, Martins AF, Silva GA, Alves GD, Paulino TP, Ciancaglini P, Thedei G Jr y Napimoga MH. (2009). Local delivery of EGF-liposome mediated bone modeling in orthodontic tooth movement by increasing RANKL expression. *Life Sci*, 85(19–20), 693–99. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.09.010>
- Amini AA y Nair LS. (2014). Recombinant human lactoferrin as a biomaterial for bone tissue engineering: mechanism of antiapoptotic and osteogenic activity. *Adv Healthc Mater*, 3(6), 897–905. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300496>
- Azuma N, Katada Y, Kitano S, Nishioka A, Sekiguchi M, Kitano M, Hashimoto N, Matsui K, Iwasaki T y Sano H. (2016). Salivary epidermal growth factor (EGF) in Sjögren's syndrome: association between salivary EGF levels and the severity of intraoral manifestations. *Jpn J Clin Immunol*, 39(1), 42–50. <https://doi.org/10.2177/jsci.39.42>
- Azuma N, Katada Y y Sano H. (2018). Deterioration in saliva quality in patients with Sjögren's syndrome: impact of decrease in salivary epidermal growth factor on the severity of intraoral manifestations. *Inflamm Regen*, 38, 6. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0062-0>
- Bandelow B, Wedekind D, Pauls J, Broocks A, Hajak G y Rütger E. (2000). Salivary cortisol in panic attacks. *Am J Psychiatry*, 157(3), 454–456. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.3.454>
- Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko M, Brem H y Tomic-Canic M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*, 16(5), 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>
- Berckmans RJ, Sturk A, van Tienen LM, Schaap MC y Nieuwland R. (2011). Cell-derived vesicles exposing coagulant tissue factor in saliva. *Blood*, 117(11), 3172–3180. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-290460>
- Bhadbhade SJ, Acharya AB y Thakur SL. (2013). Salivary and gingival crevicular fluid histatin in periodontal health and disease. *J Clin Exp Dent*, 5(4), e174–e178. <https://doi.org/10.4317/jced.51106>
- Bitar MS y Labbad ZN. (1996). Transforming growth factor- β and insulin-like growth factor-I in relation to diabetes-induced impairment of wound healing. *J Surg Res*, 61(1), 113–119. <https://doi.org/10.1006/jsre.1996.0090>
- Błochowiak K, Sokalski J, Golusińska E, Trzybulska D, Witmanowski H, Bodnar M y Marszałek A. (2019). Salivary levels and immunohistochemical expression of selected angiogenic factors in benign and malignant parotid gland tumours. *Clin Oral Investig*, 23(3), 995–1006. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2524-9>
- Blotnick E, Sol A, Bachrach G y Muhlrad A. (2017). Interactions of histatin-3 and histatin-5 with actin. *BMC Biochem*, 18(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12858-017-0078-0>
- Brand HS, Ligtenberg AJ y Veerman EC. (2014). Saliva and wound healing. *Monogr Oral Sci*, 24, 52–60. <https://doi.org/10.1159/000358784>
- Bruno MA y Cuello AC. (2006). Activity-dependent release of precursor nerve growth factor, conversion to mature nerve growth factor, and its degradation by a protease cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(17), 6735–6740. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510645103>
- Buckley A, Davidson JM, Kamerath CD y Woodward SC. (1987). Epidermal growth factor increases granulation tissue formation dose dependently. *J Surg Res*, 43(4), 322–328. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(87\)90088-6](https://doi.org/10.1016/0022-4804(87)90088-6)
- Burns VE, Ring C, Harrison LK, Carroll D y Drayson M. (2004). Reductions in secretory immunoglobulin A to cold pressor stress are not influenced by timing of saliva sampling. *Biol Psychol*, 66(1), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2003.07.001>
- Chang KM, Lehrhaupt N, Lin LM, Feng J, Wu-Wang CY y Wang SL. (1996). Epidermal growth factor in gingival crevicular fluid and its binding capacity in inflamed and non-inflamed human gingiva. *Arch Oral Biol*, 41(7), 719–724. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(96\)00024-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(96)00024-6)
- Choudhary A, Smitha CN y Suresh DK. (2015). Trefoils: an unexplored natural protective shield of oral cavity. *J Oral Biol Craniofac Res*, 5(3), 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.06.009>

- Cohen S. (1962). Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*, 237(5), 1555–1562. <https://www.jbc.org/content/237/5/1555.long>
- Conchillo M, Prieto J y Quiroga J. (2007). Factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y cirrosis hepática [Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis]. *Rev Esp Enferm Dig*, 99(3), 156–164. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082007000300007>
- Cooper MD, Roberts MH, Barauskas OL y Jarvis GA. (2012). Secretory leukocyte protease inhibitor binds to *Neisseria gonorrhoeae* outer membrane opacity protein and is bactericidal. *Am J Reprod Immunol*, 68(2), 116–127. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01149.x>
- Cordeiro MF, Reichel MB, Gay JA, D'Esposito F, Alexander RA y Khaw PT. (1999). Transforming growth factor-beta1, -beta2, and -beta3 in vivo: effects on normal and mitomycin C-modulated conjunctival scarring. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40(9), 1975–1982. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123561>
- Costigan DC, Guyda HJ y Posner BI. (1988). Free insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II in human saliva. *J Clin Endocrinol Metab*, 66(5), 1014–1018. <https://doi.org/10.1210/jcem-66-5-1014>
- Dawes C y Wood CM. (1973). The contribution of oral minor mucous gland secretions to the volume of whole saliva in man. *Arch Oral Biol*, 18(3), 337–342. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(73\)90156-8](https://doi.org/10.1016/0003-9969(73)90156-8)
- Derringer K y Linden R. (2007). Epidermal growth factor released in human dental pulp following orthodontic force. *Eur J Orthod*, 29(1), 67–71. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjl059>
- Di Vita G, Patti R, D'Agostino P, Caruso G, Arcara M, Buscemi S, Bonventre S, Ferlazzo V, Arcoletto F y Cillari E. (2006). Cytokines and growth factors in wound drainage fluid from patients undergoing incisional hernia repair. *Wound Repair Regen*, 14(3), 259–264. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00120.x>
- Doğan GE, Toraman A, Şebin SÖ, Doğan Ç, Güngör A, Aksoy H y Asutay H. (2016). Salivary IL-6 and IL-10 levels in subjects with obesity and gingivitis. *Am J Dent*, 29(5), 261–265.
- Drannik AG, Henrick BM y Rosenthal KL. (2011). War and peace between WAP and HIV: role of SLPI, trappin-2, elafin and ps20 in susceptibility to HIV infection. *Biochem Soc Trans*, 39(5), 1427–1432. <https://doi.org/10.1042/BST0391427>
- Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M y Weinman J. (2004). Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology*, 29(6), 798–809. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00144-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00144-6)
- Farnaud S y Evans RW. (2003). Lactoferrin-a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol*, 40(7), 395–405. [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(03\)00152-4](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(03)00152-4)
- Fine DH. (2015). Lactoferrin: a roadmap to the borderland between caries and periodontal disease. *J Dent Res*, 94(6), 768–776. <https://doi.org/10.1177/0022034515577413>
- Ganong WF. (2002). Fisiología médica. (18va ed.). Manual Moderno.
- Glim JE, van Egmond M, Niessen FB, Everts V y Beelen RH. (2013). Detrimental dermal wound healing: what can we learn from the oral mucosa? *Wound Repair Regen*, 21(5), 648–660. <https://doi.org/10.1111/wrr.12072>
- Gomez SA, Argüelles CL, Guerrieri D, Tateosian NL, Amiano NO, Slimovich R, Maffia PC, Abbate E, Musella RM, Garcia VE y Chuluyan HE. (2009). Secretory leukocyte protease inhibitor: a secreted pattern recognition receptor for mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*, 179(3), 247–253. <https://doi.org/10.1164/rccm.200804-6150C>
- González CR, Amer MA, Vitullo AD, González-Calvar SI y Vacas MI. (2016). Immunolocalization of the TGFβ1 system in submandibular gland fibrosis after experimental periodontitis in rats. *Acta Odontol Latinoam*, 29(2), 138–143. <http://www.scielo.org.ar/pdf/aol/v29n2/v29n2a06.pdf>
- Gorlin RJ. (1997). Fibroblast growth factors, their receptors and receptor disorders. *J Craniomaxillofac Surg*, 25(2), 69–79. [https://doi.org/10.1016/s1010-5182\(97\)80048-0](https://doi.org/10.1016/s1010-5182(97)80048-0)
- Görmez U, Kürkcü M, E Benlidayi M, Ulubayram K, Sertdemir Y y Dağlıoğlu K. (2015). Effects of bovine lactoferrin in surgically created bone defects on bone regeneration around implants. *J Oral Sci*, 57(1), 7–15. <https://doi.org/10.2334/josnurd.57.7>

- Graycar JL, Miller DA, Arrick BA, Lyons RM, Moses HL y Derynck R. (1989). Human transforming growth factor-B3: recombinant expression, purification, and biological activities in comparison with transforming growth factors-B1 and -B2. *Mol Endocrinol*, 3(12), 1977–1986. <https://doi.org/10.1210/mend-3-12-1977>
- Gröschl M, Rauh M, Wagner R, et al. (2001). Identification of leptin in human saliva. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(11), 5234–5239. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.7998>
- Grose R, Werner S, Kessler D, Tuckermann J, Huggel K, Durka S, Reichardt HM y Werner S. (2002). A role for endogenous glucocorticoids in wound repair. *EMBO Rep*, 3(6), 575–582. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvf119>
- Guang M, Huang B, Yao Y, Zhang L, Yang B y Gong P. (2017). Effects of vascular endothelial growth factor on osteoblasts around dental implants in vitro and in vivo. *J Oral Sci*, 59(2), 215–223. <https://doi.org/10.2334/josnusd.16-0406>
- Gupta A, Tripathi A, Patil R, Kumar V, Khanna V y Singh V. (2019). Estimation of salivary and serum basic fibroblast growth factor in treated and untreated patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Biol Craniofac Res*, 9(1), 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.08.005>
- Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, Tran A y Bain MJ. (2018). The paradox of canine conspecific coprophagy. *Vet Med Sci*, 4(2), 106–114. <https://doi.org/10.1002/vms3.92>
- Hashemipour MA, Fatah FS, Ashraf MJ y Tahmasebi M. (2016). Expression of human kallikreins 4, 8, 10, 11 and 13 in pleomorphic adenomas and mucoepidermoid carcinomas. *Iran J Pathol*, 11(4), 334–344. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5563931/>
- Hayashi K, Storesund T, Schreurs O, Khuu C, Husvik C, Karatsaidis A, Helgeland K, Martin-Zanca D y Schenck K. (2007). Nerve growth factor β /pro-nerve growth factor and their receptors in normal human oral mucosa. *Eur J Oral Sci*, 115(5), 344–354. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00480.x>
- Hayashi K, Karatsaidis A, Schreurs O, Bjørnland T, Sugisaki M y Schenck K. (2008). NGF and its receptors TrkA and p75NTR in the epithelium of oral lichen. *J Oral Pathol Med*, 37(4), 241–248. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00627.x>
- Hellweg R y Raivich G. (1994). Nerve growth factor: pathophysiological and therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry*, 27(Suppl 1), 15–17. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014319>
- Herbst RS y Sandler AB. (2004). Overview of the status of human epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 6(Suppl 1), s7–s19. <https://doi.org/10.3816/clc.2004.s.009>
- Hiemstra PS, Maassen RJ, Stolk J, Heinzl-Wieland R, Steffens GJ y Dijkman JH. (1996). Antibacterial activity of antileukoprotease. *Infect Immun*, 64(11), 4520–4524. <https://iai.asm.org/content/64/11/4520.long>
- Hiramatsu Y, Kagami H, Kosaki K, Shigetomi T, Ueda M, Kobayashi S y Sakanaka M. (1994). The localization of basic fibroblast growth factor (FGF-2) in rat submandibular glands. *Nagoya J Med Sci*, 57(3-4), 143–152. <https://doi.org/10.18999/nagjms.57.3-4.143>
- Hoffman M. (2018). Tissue factor pathway and wound healing. *Semin Thromb Hemost*, 44(2), 142–50. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1606181>
- Hormia M, Thesleff I, Perheentupa J, Pesonen K y Saxén L. (1993). Increased rate of salivary epidermal growth factor secretion in patients with juvenile periodontitis. *Scand J Dent Res*, 101(3), 138–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1993.tb01653.x>
- Huang EJ y Reichardt LF. (2003). Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem*, 72(1), 609–642. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629>
- Inayah N, Soesilo NP y Pratiwi R. (2017). Effect of Tokay Gecko (*Gekko Gecko* LINNAEUS, 1758) saliva on angiogenesis during wound healing phase of autotomized tail in common sun skink (*Eutropis Multifasciata* KUHL, 1820). *Indonesian J Biol*, 13(2), 253–260. <https://www.neliti.com/publications/196333/effect-of-tokay-gecko-gekko-gecko-linnaeus-1758-saliva-on-angiogenesis-during-wo#cite>
- Ito Y y Endo H. (1956). Studies on the salivary gland hormones in tissue culture. I. The effects of parotin on the longitudinal growth and calcium deposition of chick embryo femora in vitro (Studies on the salivary gland hormones. XXVIII). *Endocrinol Jpn*, 3(2), 106–115. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.3.106>

- Ito Y. (1960). Parotin: a salivary gland hormone. *Ann N Y Acad Sci*, 85(1), 228–312. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1960.tb49961.x>
- Jia J, Sun Y, Yang H, Wang X, Liu L, Zong Ly Hu H. (2012). Effect of human saliva on wound healing. *Chinese J Reparative Reconstructive Surg*, 26(5), 563–566.
- Kagami H, Hiramatsu Y, Hishida S, Okazaki Y, Horie K, Oda Y y Ueda M. (2000). Salivary growth factors in health and disease. *Adv Dent Res*, 14(1), 99–102. <https://doi.org/10.1177/08959374000140011601>
- Karav S, German JB, Rouquié C, Le Parc A y Barile D. (2017). Studying lactoferrin N-Glycosylation. *Int J Mol Sci*, 18(4), 870. <https://doi.org/10.3390/ijms18040870>
- Kasprzak A, Surdacka A, Tomczak M y Konkol M. (2012). Role of high endothelial postcapillary venules and selected adhesion molecules in periodontal diseases: a review. *J Periodontal Res*, 48(1), 1–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2012.01492.x>
- Keswani SG, Balaji S, Le LD, Leung A, Parvadia JK, Frischer J, Yamano S, Taichman N y Crombleholme TM. (2013). Role of salivary vascular endothelial growth factor (VEGF) in palatal mucosal wound healing. *Wound Repair Regen*, 21(4), 554–562. <https://doi.org/10.1111/wrr.12065>
- Khalaf H, Lönn J y Bengtsson T. (2014). Cytokines and chemokines are differentially expressed in patients with periodontitis: possible role for TGF- β 1 as a marker for disease progression. *Cytokine*, 67(1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.02.007>
- Kong EF, Tsui C, Boyce H, Ibrahim A, Hoag SW, Karlsson AJ, Meiller TF y Jabra-Rizk MA. (2016). Development and in vivo evaluation of a novel histatin-5 bioadhesive hydrogel formulation against oral candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*, 60(2), 881–889. <https://doi.org/10.1128/AAC.02624-15>
- Kumasaka A, Iikubo M, Nishioka T, Kojima I, Shoji N, Sakamoto M y Sasano T. (2015). Insulin-Like growth factor I inhibits alveolar bone loss following tooth extraction in rats. *Clin Implant Dent Relat Res*, 17(6), 1174–1179. <https://doi.org/10.1111/cid.12227>
- Larjava H. (2012). Oral wound healing: current state and future challenges. *Endod Topics*, 26(1), 1–3. <https://doi.org/10.1111/etp.12023>
- Liechty KW, Kim HB, Adzick NS y Crombleholme TM. (2000). Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg*, 35(6), 866–873. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2000.6868>
- Liotta LA, Stetler-Stevenson WG y Steeg P. (1991). Cancer invasion and metastasis: positive and negative regulatory elements. *Cancer Invest*, 9(5), 543–551. <https://doi.org/10.3109/07357909109018952>
- Marquez L, de Abreu FA, Ferreira CL, Alves GD, Miziara MN y Alves JB. (2013). Enhanced bone healing of rat tooth sockets after administration of epidermal growth factor (EGF) carried by liposome. *Injury*, 44(4), 558–564. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.10.014>
- Martin P. (1997). Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276(5309), 75–81. <https://doi.org/10.1126/science.276.5309.75>
- McMorris FA, Mozell RL, Carson MJ, Shinar Y, Meyer RD y Marchetti N. (1993). Regulation of oligodendrocyte development and central nervous system myelination by insulin-like growth factors. *Ann N Y Acad Sci*, 692(1), 321–334. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb26247.x>
- McNeely TB, Dealy M, Dripps DJ, Orenstein JM, Eisenberg SP y Wahl SM. (1995). Secretory leukocyte protease inhibitor: a human saliva protein exhibiting anti-human immunodeficiency virus 1 activity in vitro. *J Clin Invest*, 96(1), 456–464. <https://doi.org/10.1172/JCI118056>
- Melino S, Santone C, Di Nardo P y Sarkar B. (2014). Histatins: salivary peptides with copper(II)- and zinc(II)-binding motifs: perspectives for biomedical applications. *FEBS J*, 281(3), 657–672. <https://doi.org/10.1111/febs.12612>
- Micera A, Lambiase A, Stampaciacchiere B, Bonini S, Bonini S y Levi-Schaffer F. (2007). Nerve growth factor and tissue repair remodeling: trkA(NGFR) and p75(NTR), two receptors one fate. *Cytokine Growth Factor Rev*, 18(3-4), 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.04.004>
- Mogi M, Otogoto J, Ota N, Inagaki H, Minami M, Kojima K. (1999). Interleukin 1 β , interleukin 6, β 2-microglobulin, and transforming growth factor- α in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. *Arch Oral Biol*, 44(6), 535–539. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(99\)00020-5](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(99)00020-5)

- Mohn CE, Steimetz T, Surkin PN, Fernandez-Solari J, Elverdin JC y Guglielmotti MB. (2015). Effects of saliva on early post-tooth extraction tissue repair in rats. *Wound Repair Regen*, 23(2), 241–250. <https://doi.org/10.1111/wrr.12271>
- Mohn CE, Troncoso GR, Bozzini C, Conti MI, Fernandez Solari J y Elverdin JC. (2018). Changes in PGE2 signaling after submandibulectomy alter post-tooth extraction socket healing. *Wound Repair Regen*, 26(2), 153–162. <https://doi.org/10.1111/wrr.12625>
- Montesi M, Panseri S, Iafisco M, Adamiano A y Tampieri A. (2015). Coupling hydroxyapatite nanocrystals with lactoferrin as a promising strategy to fine regulate bone homeostasis. *PLoS One*, 10(7), e0132633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132633>
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL y O'Garra A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*, 19, 683–765. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>
- Münzberg H y Morrison CD. (2015). Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*, 64(1), 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010>
- Murakami Y, Nagata H, Amano A, Takagaki M, Shizukuishi S, Tsunemitsu A y Aimoto S. (1991). Inhibitory effects of human salivary histatins and lysozyme on coaggregation between *Porphyromonas gingivalis* and *Streptococcus mitis*. *Infect Immun*, 59(9), 3284–3286.
- Murphy RA, Saide JD, Blanchard MH y Young M. (1977). Nerve growth factor in mouse serum and saliva: role of the submandibular gland. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 74(6), 2330–2333. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.6.2330>
- Nagy A, Nagashima H, Cha S, Oxford GE, Zelles T, Peck AB y Humphreys-Beher MG. (2001). Reduced oral wound healing in the NOD mouse model for type 1 autoimmune diabetes and its reversal by epidermal growth factor supplementation. *Diabetes*, 50(9), 2100–2104. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.9.2100>
- Nam K, Dean SM, Brown CT, Smith RJ Jr, Lei P, Andreadis ST y Baker OJ. (2019). Synergistic effects of laminin-1 peptides, VEGF and FGF9 on salivary gland regeneration. *Acta Biomater*, 91, 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.04.049>
- Naot D, Grey A, Reid IR y Cornish J. (2005). Lactoferrin-a novel bone growth factor. *Clin Med Res*, 3(2), 93–101. <https://doi.org/10.3121/cmr.3.2.93>
- Ohnishi Y, Watanabe M, Fujii T, Yasui H, Kubo H y Kakudo K. (2015). Infiltrating angiolipoma of the lower lip: a case report and literature review. *Oncol Lett*, 9(2), 833–836. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2737>
- Oppenheim FG, Xu T, McMillian FM, Levitz SM, Diamond RD, Offner GD y Troxler RF. (1988). Histatins, a novel family of histidine-rich proteins in human parotid secretion. Isolation, characterization, primary structure, and fungistatic effects on *Candida albicans*. *J Biol Chem*, 263(16), 7472–7477. <https://www.jbc.org/content/263/16/7472.long>
- Oudhoff MJ, Bolscher JG, Nazmi K, Kalay H, van 't Hof W, Amerongen AV y Veerman EC. (2008). Histatins are the major wound-closure stimulating factors in human saliva as identified in a cell culture assay. *FASEB J*, 22(11), 3805–3812. <https://doi.org/10.1096/fj.08-112003>
- Oudhoff MJ, van den Keijbus PA, Kroeze KL, Nazmi K, Gibbs S, Bolscher JG y Veerman EC. (2009). Histatins enhance wound closure with oral and non-oral cells. *J Dent Res*, 88(9), 846–850. <https://doi.org/10.1177/0022034509342951>
- Oudhoff MJ, Kroeze KL, Nazmi K, van den Keijbus PA, van 't Hof W, Fernandez-Borja M, Hordijk PL, Gibbs S, Bolscher JG y Veerman EC. (2009). Structure-activity analysis of histatin, a potent wound healing peptide from human saliva: cyclization of histatin potentiates molar activity 1,000-fold. *FASEB J*, 23(11), 3928–3935. <https://doi.org/10.1096/fj.09-137588>
- Oxford GE, Nguyen KH, Alford CE, Tanaka Y y Humphreys-Beher MG. (1998). Elevated salivary EGF levels stimulated by periodontal surgery. *J Periodontol*, 69(4), 479–484. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.4.479>
- Oxford GE, Tayari L, Barfoot MD, Peck AB, Tanaka Y y Humphreys-Beher MG. (2000). Salivary EGF levels reduced in diabetic patients. *J Diabetes Complications*, 14(3), 140–145. [https://doi.org/10.1016/s1056-8727\(00\)00073-8](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(00)00073-8)
- Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH y Ekström J. (2018). Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil*, 45(9), 730–746. <https://doi.org/10.1111/joor.12664>
- Pincelli C y Yaar M. (1997). Nerve growth factor: its significance in cutaneous biology. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2(1), 31–36. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.1997.8>

- Polz-Dacewicz M, Strycharz-Dudziak M, Dworzański J, Stec A y Kocot J. (2016). Salivary and serum IL-10, TNF- α , TGF- β , VEGF levels in oropharyngeal squamous cell carcinoma and correlation with HPV and EBV Infections. *Infect Agent Cancer*, 11, 45. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0093-6>.
- Prapulla DV, Sujatha PB y Pradeep AR. (2007). Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *J Periodontol*, 78(9), 1783–1787. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070009>
- Rai B y Kaur J. (2012). Mental and physical workload, salivary stress biomarkers and taste perception: Mars desert research station expedition. *N Am J Med Sci*, 4(11), 577–581. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.103318>
- Robbins SL y Cotran RS. (2005). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. (7th ed.). Kumar V, Abbas AK y Fausto N. (Eds.). Elsevier Saunders.
- Robson M. (1997). Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am*, 77(3), 637–650. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70572-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70572-7)
- Saitoh K y Wakabayashi K. (2000). Effects of hard tissue-related hormones on the intracellular calcium ion of the rat odontoblasts. *Endocr J*, 47(6), 675–682. <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.675>
- Sakai A, Ohshima M, Sugano N, Otsuka K y Ito K. (2006). Profiling the cytokines in gingival crevicular fluid using a cytokine antibody array. *J Periodontol*, 77(5), 856–864. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050340>
- Sasaki T. (1992). The effects of basic fibroblast growth factor and doxorubicin on cultured human skin fibroblasts: relevance to wound healing. *J Dermatol*, 19(11), 664–666. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1992.tb03755.x>
- Sato Y, Ohshima T y Kondo T. (1999). Regulatory role of endogenous interleukin-10 in cutaneous inflammatory response of murine wound healing. *Biochem Biophys Res Commun*, 265(1), 194–199. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.1455>
- Schenck K, Schreurs O, Hayashi K y Helgeland K. (2017). The role of nerve growth factor (NGF) and its precursor forms in oral wound healing. *Int J Mol Sci*, 18(2), 386. <https://doi.org/10.3390/ijms18020386>
- Shifa S, Muthu MS, Amarlal D y Rathna Prabhu V. (2008). Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole saliva of caries-free and caries-active children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 26(4), 158–161. <https://doi.org/10.4103/0970-4388.44031>
- Sierra-García GD, Castro-Ríos R, Gonzalez-Horta H, Lara-Arias J y Chávez-Montez A. (2016). Proteínas morfogenéticas óseas (BMP): aplicación clínica para reconstrucción de defectos en hueso. *Gac Med Mex*, 152(3), 381–385. https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n3/GMM_152_2016_3_381-385.pdf
- Sogabe Y, Abe M, Yokoyama Y y Ishikawa O. (2006). Basic fibroblast growth factor stimulates human keratinocyte motility by Rac activation. *Wound Repair Regen*, 14(4), 457–462. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00143.x>
- Storesund T, Hayashi K, Kolltveit KM, Bryne M y Schenck K. (2008). Salivary trefoil factor 3 enhances migration of oral keratinocytes. *Eur J Oral Sci*, 116(2), 135–140. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2007.00516.x>
- Storesund T, Schreurs O, Messelt EB, Kolltveit KM y Schenck K. (2009). Trefoil factor family 3 expression in the oral cavity. *Eur J Oral Sci*, 117(6), 636–643. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2009.00679.x>
- Sun X, Salih E, Oppenheim FG y Helmerhorst EJ. (2009). Kinetics of histatin proteolysis in whole saliva and the effect on bioactive domains with metal-binding, antifungal, and wound-healing properties. *FASEB J*, 23(8), 2691–2701. <https://doi.org/10.1096/fj.09-131045>
- Suzuki J, Aoyama N, Izumi Y, Isobe M, Komuro I y Hirata Y. (2015). Effect of periodontitis on cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. Critical common role of TGF- β . *Int Heart J*, 56(2), 121–124. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-247>
- Takano K y Suzuki T. (1971). Localization of parotin in bovine parotid gland, demonstrated by the immunohistochemical method. *Acta Histochem Cytochem*, 4(1), 1–10. <https://doi.org/10.1267/ahc.4.1>
- Thaweboon S, Thaweboon B, Nakornchai S y Jitmitree S. (2008). Salivary secretory IgA, pH, flow rates, mutans streptococci and Candida in children with rampant caries. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 39(5), 893–899. https://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/2008_39_5/19-4210.pdf

- Thim L. (1997). Trefoil peptides: from structure to function. *Cell Mol Life Sci*, 53(11–12), 888–903. <https://doi.org/10.1007/s000180050108>
- Thompson RC y Ohlsson K. (1986). Isolation, properties, and complete amino acid sequence of human secretory leukocyte protease inhibitor, a potent inhibitor of leukocyte elastase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(18), 6692–6696. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.18.6692>
- Tominaga GT, Bailey S, Daughters K, Sarfeh IJ y Waxman K. (1995). The effect of Polyethylene Glycol-Superoxide Dismutase on gastric mucosa and survival in shock with tissue injury. *Am Surg*, 61(10), 925–929.
- Torres P, Díaz J, Arce M, Silva P, Mendoza P, Lois P, Molina-Berríos A, Owen GI, Palma V y Torres VA. (2017). The salivary peptide histatin-1 promotes endothelial cell adhesion, migration, and angiogenesis. *FASEB J*, 31(11), 4946–4958. <https://doi.org/10.1096/fj.201700085R>
- Torres P, Castro M, Reyes M y Torres VA. (2018). Histatins, wound healing, and cell migration. *Oral Dis*, 24(7), 1150–1160. <https://doi.org/10.1111/odi.12816>
- Umeki H, Tokuyama R, Ide S, Okubo M, Tadokoro S, Tezuka M, Tatehara S y Satomura K. (2014). Leptin promotes wound healing in the oral mucosa. *PLoS One*, 9(7), e101984. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101984>
- Vacas MI, Amer M, Chiarenza AP, Luchelli MA, Mandalunis PM y Elverdin JC. (2008). Influence of submandibulectomy on alveolar bone loss in rats. *J Periodontol*, 79(6), 1075–1080. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070566>
- van Dijk IA, Beker AF, Jellema W, Nazmi K, Wu G, Wismeijer D, Krawczyk PM, Bolscher JG, Veerman EC y Stap J. (2017). Histatin 1 enhances cell adhesion to titanium in an implant integration model. *J Dent Res*, 96(4), 430–436. <https://doi.org/10.1177/0022034516681761>
- van Setten GB. (1995). Basic fibroblast growth factor in human saliva: detection and physiological implications. *Laryngoscope*, 105(6), 610–612. <https://doi.org/10.1288/00005537-199506000-00009>
- Vedhara K, Fox JD y Wang EC. (1999). The measurement of stress-related immune dysfunction in psychoneuroimmunology. *Neurosci Biobehav Rev*, 23(5), 699–715. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(99\)00012-3](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00012-3)
- Veikkola, T y Alitalo K. (1999). VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol*, 9(3), 211–220. <https://doi.org/10.1006/scbi.1998.0091>
- Velusamy SK, Ganeshnarayan K, Markowitz K, Schreiner H, Furgang D, Fine DH y Velliyaounder K. (2013). Lactoferrin knockout mice demonstrates greater susceptibility to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced periodontal disease. *J Periodontol*, 84(11), 1690–1701. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.120587>
- Venturi, S y Venturi M. (2009). Iodine in evolution of salivary glands and in oral health. *Nutr Health*, 20(2), 119–134. <https://doi.org/10.1177/026010600902000204>
- Verrier, L. (1970). Dog licks man. *Lancet*, 295(7647), 615. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)91650-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)91650-8)
- Werner S. (1998). Keratinocyte growth factor: a unique player in epithelial repair processes. *Cytokine Growth Factor Rev*, 9(2), 153–165. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(98\)00010-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(98)00010-0)
- White LA, Mitchell TI y Brinckerhoff CE. (2000). Transforming growth factor beta inhibitory element in the rabbit matrix metalloproteinase-1 (collagenase-1) gene functions as a repressor of constitutive transcription. *Biochim Biophys Acta*, 1490(3), 259–268. [https://doi.org/10.1016/S0167-4781\(00\)00002-6](https://doi.org/10.1016/S0167-4781(00)00002-6)
- Wisner A, Dufour E, Messaoudi M, Nejdí A, Marcel A, Ungeheuer MN y Rougeot C. (2006). Human Opiorphin, a natural antinociceptive modulator of opioid-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(47), 17979–17984. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605865103>
- Wong JW, Gallant-Behm C, Wiebe C, Mak K, Hart DA, Larjava A y Hakkinen L. (2009). Wound healing in oral mucosa results in reduced scar formation as compared with skin: evidence from the red Duroc pig model and humans. *Wound Repair Regen*, 17(5), 717–729. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00531.x>
- Xu J, Acharya S, Sahin O, et al. (2016). 14-3-3 ζ turns TGF- β 's function from tumor suppressor to metastasis promoter in breast cancer by contextual changes of Smad partners from p53 to Gli2. *Cancer Cell*, 27(2), 177–192. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.11.025>

Zacharski LR, Rosenstein R y Phillips PG. (1981). Tissue factor: a vitamin K-dependent clotting factor? *Ann N Y Acad Sci*, 370, 311–324. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1981.tb29744.x>

Zelles T, Purushotham KR, Macauley SP, Oxford GE y Humphreys-Beher MG. (1995). Saliva and growth factors: the fountain of youth resides in us all. *J Dent Res*, 74(12), 1826–1832. <https://doi.org/10.1177/00220345950740120301>

Zeng G, McCue HM, Mastrangelo L y Millis AJ. (1996). Endogenous TGF- β activity is modified during cellular aging: effects on metalloproteinase and TIMP-1 expression. *Exp Cell Res*, 228(2), 271–276. <https://doi.org/10.1006/excr.1996.0326>.

Zhang F, Chen Y, Heiman M y Dimarchi R. (2005). Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm*, 71, 345–372. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(05\)71012-8](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(05)71012-8).

Dirección para correspondencia

Cátedra de Fisiología
Facultad de Odontología
Universidad de Buenos Aires
Marcelo T. de Alvear 2142, Piso 4°B
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1122AAH
cesar.ossola@odontologia.uba.ar