

Rincones olvidados de la Gastroenterología II: Las glándulas salivales y el papel de la saliva

Raúl Yazigi G.⁽¹⁾

FORGOTTEN CORNERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT II: THE SALIVARY GLANDS AND THE ROLE OF SALIVA

As gastroenterologists, we tend to assume that the digestive tract begins at the esophagus and are not faced with oral pathology. That is why we tend to overlook the role of saliva. Saliva is usually associated only with the mouth. Yet, saliva not only has a role in the defense of the oral cavity but also of the esophagus and, up to a certain extent, of the stomach. We shall briefly review the composition of saliva and the regulation of its secretion. We will analyze the physiologic role of saliva and specifically detail which are the mechanisms by which it constitutes a first line of defense of the esophagus against acid reflux and also its possible additional role in the protection of the stomach. The importance of saliva is clearly illustrated in individuals suffering from salivary glands hypofunction. We shall review the most frequent causes of salivary gland dysfunction, the most frequent of which derive from iatrogenic causes, and analyze its impact on digestive physiology.

Key words: Saliva; defense of the oral cavity, esophagus and stomach.

Introducción

Revisaremos la fisiología de la secreción salival, bajo la óptica de un gastroenterólogo. En la mayoría de los países, durante la formación médica, las glándulas salivales son estudiadas muy superficialmente. El punto menos estudiado es la función de la saliva, la que se menciona fugazmente. En cambio, las glándulas salivales son de gran interés para los odontólogos, especialidad en que la saliva juega un papel clave. En el ámbito médico, rara vez nos preocupamos de estas glándulas. Los cirujanos se ocupan de los tumores de ellas, los pediatras lidian con las parotiditis virales (aunque éstas han perdido importancia por la vacunación), y, una ocasional parotiditis pió-

gena. Para los otros especialistas, las alteraciones de la secreción salival representan una condición engorrosa que complica la vida de los pacientes (y del médico) cuando hay exceso de salivación o boca seca como en el Sjögren.

La motivación de ésta revisión, es que, en opinión del autor, la saliva, para nosotros, los gastroenterólogos, es bastante más que el agente que inicia la digestión en la cavidad oral.

El papel de la saliva es variado. Cicatriza heridas y ataca agentes patógenos. Es el agente lubricante perfecto que permite comer comida seca, hablar, besar y tocar un instrumento de viento. Los surfactantes y las enzimas salivales tienen un poder detergente tal que los restauradores de obras de arte usan tóru-

⁽¹⁾ Departamento de Gastroenterología, Clínica Alemana de Santiago.

Recibido: 28-8-2006

Aceptado: 27-9-2006

remojadas en su saliva para limpiar obras de arte sin dañar la pintura. Para los gastroenterólogos, la saliva juega un papel importante en la defensa de la cavidad oral y del esófago lo que es el objeto de la presente revisión. En pocos años más la saliva será una fuente de información de nuestra salud tan valiosa como lo son hoy los exámenes hematológicos.

Secreción salival

La saliva es producida y secretada por glándulas especializadas que conocemos como glándulas salivales. La unidad básica de secreción son agrupaciones de células denominadas acinos. Estas células secretan un fluido isotónico en base a agua, semejante al plasma, que contiene electrolitos, mucus y enzimas. Mientras este líquido fluye a través de los ductos excretores su composición se modifica, reabsorbiendo Na⁺ y Cl⁻ y agregando K⁺ y bicarbonato. La composición de la saliva se expresa en la Tabla 1. Nótese que el componente orgánico principal son las proteínas.

La secreción de saliva es un proceso activo que ocurre en dos fases: una **secreción primaria**, que ocurre en las células acinares por una combinación de transporte activo de iones y filtración plasmática. Produce un líquido similar en composición y osmolaridad al plasma y que contiene alfa-amilasa. Una segunda fase, la **secreción ductal**, es el resultado de la reabsorción de Na y bicarbonato. Esto genera

una gradiente osmótica y el líquido se reabsorbe hacia las células. La modificación de la composición de la saliva por los ductos depende del flujo salival. Mientras más flujo haya, su velocidad de tránsito a través de los ductos debe ser mayor, lo que permite menos modificaciones.

Regulación de la secreción salival

La secreción salival está regulada por el sistema nervioso autónomo, el que controla no sólo el volumen de producción de las glándulas sino que también la composición. La saliva que tenemos en la boca en un momento dado, es la suma de la producción total de las diferentes glándulas. Como norma general, se considera que el **parasimpático** regula la secreción salival de fluido y el **simpático** regula la secreción de proteínas.

Sin embargo, la situación real es bastante más compleja. El parasimpático también afecta la secreción de proteínas (incluso algunas glándulas como las sublinguales y algunas menores pueden ser predominantemente parasimpáticas). El simpático estimula la secreción de la parótida y las submandibulares. El parasimpático estimula las sublinguales y en menor grado las parótidas. Paralelamente al estímulo de secreción, se incrementa marcadamente el flujo sanguíneo. Esto es obviamente necesario, ya que es a partir del plasma es que se genera la saliva.

Tabla 1. Composición de la saliva humana no estimulada (mg/ml)

| Constituyentes orgánicos | | Constituyentes inorgánicos | |
|--------------------------|-----|----------------------------|--------|
| Proteína | 220 | Na | 15 |
| Amilasa | 38 | K | 80 |
| Lisozima | 22 | Tiocianato* | 2 |
| IgA S | 19 | Ca | 5,8 |
| IgC | 1,4 | Fosfatos | 16,8 |
| IgM | 0,2 | Cloruro | 50 |
| Glucosa | 1 | Flúor | trazas |
| Urea | 20 | | |
| Acido úrico | 1,5 | | |
| Creatinina | 0,1 | | |
| Colesterol | 8 | | |
| AMPc | 7 | | |

(* En fumadores 9)

Modificada de Jenkins JM. The Physiology and Biochemistry of the Mouth, 47 ed., Oxford, Blackwell Scientific Publications 1978.

Probablemente en el área de la regulación de la secreción salival hay aspectos aún oscuros. Mientras los perros asustados por una tormenta eléctrica salivan profusamente los seres humanos bajo tensión presentan boca seca. Si el simpático influye *estimulando* la secreción salival, la boca seca del stress en el humano no sería tanto por efecto simpático sino que por menor actividad del vago. La acción del sistema nervoso autónomo no es tan antagónica entre si sino que son más bien independientes y a veces pueden actuar sinérgicamente, potenciándose¹.

Otro estímulo poderoso para la secreción es la presencia de alimento en la boca pero también el sólo hecho de pensar en la comida u olerla ("se me hace agua la boca"). Este es el *estímulo cefálico*, equivalente al del estómago. Cabe recordar que también la presencia de cualquier objeto en la boca (por ejemplo, una piedra) puede estimular la salivación. Este hecho se enseña en los manuales de supervivencia en zonas desérticas.

La presencia de sustancias irritantes en la cavidad oral también provoca la secreción defensiva de la saliva.

Desde Iván Pavlov sabemos que el alimento influye en la secreción salival. Pero el tipo de alimento consumido también influye. Los perros que comen habitualmente pellets secretan una saliva serosa, mientras que los que comen carne producen saliva mucho más abundante en mucus. La regulación es por vía del parasimpático.

Breve reseña anatómica

Tenemos tres grandes tipos de glándulas salivales que difieren en las características de la saliva que producen. La explicación de cómo se secretan tres diferentes tipos de saliva reside en que hay en las glándulas diferentes proporciones de dos tipos de células: unas *serosas* (cuya secreción es básicamente agua) y otras *mucosas*, cuya secreción es rica en mucus. Las glándulas más importantes son las siguientes:

- *parótidas* que producen una secreción serosa, muy acuosa. Contiene las enzimas que secretan las glándulas salivales. Es la glándula que más responde a los estímulos, y lo comprobamos cada vez que recibimos algún compuesto ácido en la boca.
- *submaxilares o submandibulares*, que producen una mezcla de secreción serosa y mucosa. Son responsables de la secreción más basal, sin presencia de estímulos.
- *sublinguales* cuya secreción es eminentemente mucosa.

Su ubicación anatómica y un ejemplo de la diferencia de los cortes histológicos están expresados en la Figura 1.

Existe además un sinnúmero de glándulas salivales pequeñas en la cavidad oral, fáciles de percibir al pasar la lengua por la cara interna de los labios y las mejillas. Estas glándulas menores son eminentemente productoras de mucina.

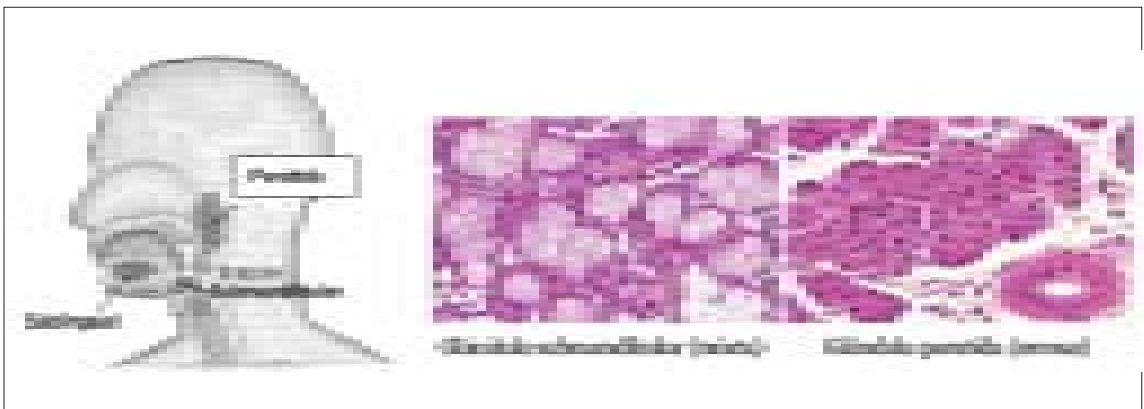


Figura 1. Principales glándulas salivales en el hombre y aspecto histológico.

Funciones de la saliva

La Figura 2 resume las funciones principales de la saliva y en la periferia del círculo se establece que componentes cumplen esa función. El detalle de las propiedades específicas de cada uno escapa al propósito de esta revisión, pero nos da una idea global de la complejidad de las funciones de la saliva.

A continuación describiremos las principales funciones de la saliva con énfasis en nuestra perspectiva gastroenterológica. Ellas son, a saber:

- **Lubricación y aglutinación:** principalmente a través del mucus es que se logra aglutinar el alimento masticado en una masa resbalosa que se desliza por el esófago sin atascarse ni hacer daño. De hecho, el alimento casi no toma contacto directo con la mucosa en condiciones normales, ya que ésta última está cubierta con una película de mucus. El mucus está constituido por glicoproteínas, semejantes a las de otras membranas mucosas, que por su estructura de monómeros unidos por enlaces de azufre forman, aún a bajas concentraciones, un gel hidrofílico viscoso y elástico.

- **Solubilización del alimento:** Constituye un componente indispensable del sentido del gusto. La solubilización del alimento es necesaria para que contacte con las papilas gustativas.

- **Higiene bucal:** La boca es un medio de cultivo ideal para bacterias, virus y hongos. Es húmeda, oscura, posee la temperatura adecuada y llegan a ella alimentos varias veces al día. Existe una gran cantidad de anfractuosidades y resquicios donde retener restos de alimentos lo que indudablemente favorece una gran variedad de bacterias tanto aerobias como anaerobias. Este ecosistema se forma desde el primer día de vida.

Las especies bacterianas, tanto aerobios como anaerobios, que viven en la boca son alrededor de 700 en una superficie de aproximadamente 200 cm². Hay diferentes microhábitats con variaciones de las proporciones de las especies (la superficie de los dientes, la cara interna de las mejillas, el espacio entre la encía y la pieza dentaria, la superficie anfractuosa de la lengua, etc). Los habitantes de las diferentes regiones geográficas tienen proporciones diferentes de la flora endógena de la



Figura 2. Propiedades de la Saliva y los Agentes Responsables.

boca. Asimismo, la presencia de enfermedades como la diabetes o el Sjögren modifican la población original. Las mujeres obesas tienen diferente flora oral que las de peso normal por razones aún desconocidas.

El pH alcalino salival dificulta la proliferación bacteriana. Asimismo, el flujo constante de saliva produce un efecto de arrastre que limpia los restos de alimentos, las bacterias en exceso y los detritus celulares del epitelio bucal. Durante el sueño el flujo salival se reduce considerablemente lo que permite el aumento de la población bacteriana lo que explica el típico mal aliento al despertar. El problema no es mayor durante el sueño porque la lisozima salival es lítica para muchas bacterias y, aunque el menor volumen disminuye el arrastre, se mantiene un cierto grado de control sobre la flora bacteriana.

La población bacteriana de la boca es tal que una mordedura humana a otro ser humano representa un alto riesgo de infección. Sin embargo, a nosotros no se nos infecta la herida cuando nos mordemos accidentalmente la cara interna de la mejilla. Las propiedades defensivas de la saliva no sólo son efectivas contra las bacterias y hongos. La transmisión del HIV es menor en el sexo oral por las propiedades antivirales de la saliva.

- Efecto trófico - Factores de crecimiento y las glándulas salivales: Las heridas de la boca y las encías no sólo se infectan menos sino que cicatrizan más rápido que la piel y con menos tejido cicatricial. La saliva es rica en factor de crecimiento endotelial (*vascular endothelial growth factor*) lo que favorece la reparación tisular. Esta es una de las razones por la cual los animales lamen sus heridas, además de desinfectarlas.

En los humanos se han identificado además el factor de crecimiento epidérmico (*EGF: epidermal growth factor*), el factor de crecimiento neural (*NGF: neural growth factor*), el factor de crecimiento de fibroblastos (*bFGF: basic fibroblast growth factor*) y los factores de crecimiento tipo insulina o insulina similares. Su rol fisiológico no está totalmente dilucidado pero las investigaciones apuntan a un importante potencial de reparación. Tanto en cultivos celulares de células de glándulas sub-

mandibulares o en glándulas atrofiadas (por ligadura de los conductos excretores), el bFGF acelera la proliferación celular. Lo interesante es que el efecto trófico se extiende además a la mucosa bucal. Como hecho anecdótico, fue a partir de estudios sobre las glándulas salivales de ratón que se identificaron tanto el EGF como el NGF y estas investigaciones fueron premiadas con el Premio Nobel en 1986^{2,3}.

- Inicio de la digestión: En la mayoría de las especies (excepto los carnívoros y el ganado vacuno), la secreción de las células acinares serosas contiene gran cantidad de alfa amilasa, enzima que inicia la digestión de los almidones a maltosa. El bicarbonato de la saliva activa la enzima *celulasa*, presente en muchos vegetales crudos, la que digiere la fibra de celulosa.

- Efecto buffer: Si bien en algo participan las proteínas y los iones fosfatos, el principal agente responsable de neutralizar el ácido generado en la placa bacteriana por la metabolización de los carbohidratos es el bicarbonato. Los iones bicarbonato mantienen el pH salival por sobre 6,3. La saliva no sólo alcaliniza la cavidad oral y su contenido sino que además lo licúa. Este hecho es particularmente importante en rumiantes cuyo tubo digestivo proximal no es secretor.

Este es uno de los roles más importantes de la saliva desde la perspectiva gastroenterológica. El efecto buffer no sólo ocurre en la boca sino que se extiende hacia el esófago. Analizaremos este efecto en detalle más adelante.

- Efecto inductor de degluciones: La producción de saliva obliga a deglutirla. Cada deglución implica la generación de una onda contráctil en el esófago. Por ello, cualquier material refluído desde el estómago es barrido hacia abajo. Así, el ácido o el contenido duodenal son diluidos por el agua de la saliva y, en el caso del ácido, este es neutralizado por el alto contenido de bicarbonato.

- Regulación de temperatura: En el hombre no tiene importancia pero en animales como el perro, que no transpira a través de la piel, es vital.

- Reparación de la superficie dentaria: La saliva es rica en calcio y fosfatos, ingredientes básicos de la estructura del diente por

lo que contribuye a la reparación de abrasiones pequeñas.

Secreción de proteínas en la saliva

Además de los factores tróficos, la saliva contiene una gran variedad de proteínas secretadas incluyendo α -amilasa, lisozima, peroxidasa, inmunoglobulinas (principalmente IgA) y muchas otras que tienen propiedades antibacterianas y antivirales. Además contiene mucinas, glicoproteínas multifuncionales que participan en la protección de la mucosa oral, en la lubricación de los alimentos y en el atrapamiento de bacterias. Las células acinares sintetizan las proteínas en el retículo endoplásmico rugoso. Desde allí son transportadas a la superficie celular como gránulos secretorios y secretadas por exocitosis. Existe un nivel basal de exocitosis ("constitutiva"), y otro mucho más activo ("exocitosis regulatoria") cuando se reciben estímulos neurales, fundamentalmente del sistema nervioso autónomo.

Las proteínas de la saliva constituyen una primera línea de defensa que previene infecciones interfiriendo con el ingreso bacteriano y su multiplicación. Muchas de estas proteínas son constitutivas (mucinas, cistatinas, lisozima, lactoferrina). La inmunidad adaptativa esta representada por las inmunoglobulinas secretoras, las más importante de las cuales son la A (IgA -S) y la M (IgM- S), siendo la IgA-S la más abundante.

La saliva desde la perspectiva gastroenterológica

Sabemos que la mucosa esofágica está expuesta normalmente al reflujo de cierta cantidad de material refluído, sea desde el estómago (ácido y pepsina) o al contenido duodenal (ácidos biliares, tripsina, quimotripsina, lisolecitina y fosfolipasa A2). El reflujo gastroesofágico patológico es la exageración y del volumen y el tiempo de permanencia del material refluído. Por lo tanto es lógico suponer que existen mecanismos naturales de defensa de la mucosa esofágica. Estos mecanismos son a tres niveles, pre-epiteliales, epiteliales y post-epiteliales.

Los pre-epiteliales están representados por la secreción salival y la secreción mucosa de

las glándulas submucosas del esófago. La presencia del bicarbonato en la saliva obedece probablemente más a la necesidad de proteger el esófago que a la obligación de mantener un determinado pH en la boca misma. Tal como existe bicarbonato en el estómago para mantener la protección de la superficie epitelial, generando una gradiente de pH en la capa de mucus, el bicarbonato contenido en la saliva deglutida protege al esófago. El estudio de la actividad de la anhidrasa carbónica de las glándulas salivales (responsable de la secreción de bicarbonato) ha pretendido demostrar una menor secreción en los pacientes con patología esofágica por reflujo. No hay mucha seguridad en las conclusiones.

Sabemos que hay glándulas en el esófago que secretan mucus y además bicarbonato, con lo cual se puede producir una interacción con el bicarbonato de la saliva deglutida. El exceso de bicarbonato llega al estómago donde, junto al que secreta la mucosa gástrica, se integra a la barrera de mucus/bicarbonato⁵.

La cantidad de bicarbonato en la saliva es **función del volumen de secreción**. Hay diferentes confirmaciones experimentales y en humanos. En un interesante estudio comparando pacientes con reflujo y controles sanos la masticación determinó un aumento importante del flujo salival, tanto sanos como portadores de reflujo, de poco más de tres veces más que el basal, lo que era esperable. Lo interesante es que el incremento del bicarbonato es menor en los pacientes con reflujo. En los controles el alza fue de 335% mientras que en los pacientes con reflujo era sólo de 250%⁶.

Hay trabajos más antiguos, con cintigrafía, que demostraron que los pacientes incorporaban menos mCi Tc-99m pertecnato a las glándulas salivales y lo excretaban más lentamente que los controles⁷.

La saliva cumple un papel protector no sólo en la boca y el esófago sino que también podría contribuir a la protección gástrica. Se ha demostrado que los nitritos de la saliva (dependientes de la ingesta de alimentos que contengan nitrato de Na) aumentan el flujo sanguíneo a la mucosa gástrica y el espesor de la capa de mucus, mediante la activación de la guanidil ciclasa y la consiguiente mayor gene-

ración de NO⁸. Lamentablemente, no hay acuerdo aún en la trascendencia de las alteraciones de la secreción salival en los pacientes con reflujo. Lo categórico es que cumple un papel protector. Si las alteraciones de la secreción salival participan o no en la génesis de la enfermedad por reflujo gastroesofágico no está determinado, pero en los pacientes con reflujo la disminución de la producción de saliva claramente influye en una peor evolución.

El reflujo de material ácido al esófago parece determinar un aumento de la secreción de saliva. Hay experimentos en humanos que demuestran que la instilación de agua en el esófago aumenta la producción de saliva y por ende, de bicarbonato. Este incremento es aun mayor si se instila ácido (aumento del volumen de hasta un 50% y 30% incremento del bicarbonato). Lo lamentable es que esta respuesta refleja desaparece con la edad, precisamente en aquellos individuos con más riesgo de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Tampoco se demuestra en pacientes con esofagitis, probablemente porque su secreción basal, al momento del estudio, estaba ya estimulada en exceso⁹.

Cuando refluye ácido al esófago (o es instilado en forma de HCl 0.1 N) se genera de inmediato una onda peristáltica secundaria a nivel del punto más proximal alcanzado por el ácido. Esta onda barre casi todo el material refluído, pero el pH en el interior del lumen esofágico no sube hasta que no se produce una deglución de saliva. Apenas se traga, se produce un incremento progresivo y escalonado del pH que aumenta con cada deglución. A mayor volumen de saliva, más rápida es la neutralización del pH. Al contrario, reducir o aspirar la saliva retarda dicho efecto buffer.¹⁰

Vemos así que el peristaltismo esofágico, tanto secundario (generado localmente) como el primario (inducido por una deglución) constituyen un mecanismo defensivo anti reflujo, a los cuales se integra la saliva. La peristalsis secundaria puede iniciarse a cualquier nivel del esófago, provocada por distensión del lumen, ya sea por líquido refluído, por aire o la distensión de un balón. Se inicia precisamente justo en el nivel hasta donde alcanza el material refluído.

Primero se barre una importante cantidad del ácido refluído hacia el estómago, luego el remanente se diluye por el contenido de agua de la saliva y a su vez se neutraliza por el bicarbonato. Este último efecto no es aplicable en caso de reflujo alcalino. Este mecanismo es más eficiente aún si el sujeto está de pie, ya que la gravedad juega en contra del material refluído y en sinergia con la saliva deglutida.

La mayor salivación determina necesariamente mayor número de degluciones. Cada deglución, a su vez, resulta en tragar un cierto volumen de aire, lo que trae como consecuencia distensión abdominal por la acumulación de gas en la cámara de aire gástrico. Por los mecanismos fisiológicos existentes, entre ellos, las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (TLESr), el aire en exceso escapa como **eructos**, síntoma relevante en muchos pacientes con reflujo patológico. Lamentablemente estas relajaciones, si se exageran, pueden llevar a mayor reflujo.

Hay otro hecho que nos interesa relacionado con la mayor salivación, cuyo exceso máximo conocemos como **sialorrea**. Independiente de la incomodidad que la sialorrea provoca hay un hecho interesante desde un enfoque fisiopatológico. Sabemos que la peristalsis primaria del esófago es iniciada por la deglución y se hace evidente apenas la contracción faríngea hace atravesar el material deglutido a través del esfínter esofágico superior a una velocidad de 2 a 4 cm/seg.

Un hecho clave del sistema de peristalsis del esófago es la **inhibición por deglución**. Una segunda deglución iniciada mientras otra anterior está en curso, es inhibida. Al haber repetidas degluciones en un intervalo breve, la motilidad del esófago se inhibe y el esfínter esofágico inferior permanece abierto. Por lo tanto, la deglución de saliva, que es un mecanismo fisiológico de defensa, puede transformarse en un factor facilitador de reflujo al exceder ciertos límites¹¹.

Secreción de bicarbonato por el esófago

La mucosa esofágica también secreta bicarbonato y se ha demostrado que su secreción es capaz de aumentar hasta 32 veces ante la presencia de ácido en el lumen. Proba-

blemente este mecanismo sea muy importante en la protección nocturna del esófago, cuando la deglución de saliva disminuye marcadamente. Los mecanismos de regulación no están del todo aclarados y menos aun si los pacientes con enfermedad por reflujo presentan defectos en este mecanismo de protección⁵.

La perfusión con suero fisiológico del esófago no estimula la secreción de bicarbonato, pero si lo hace la perfusión con ácido, lo que necesariamente implica la presencia de quimiorreceptores en el lumen. Perfundiendo con 10 mmol de HCl se duplica la producción de saliva *en el curso de segundos* y si aumentamos la concentración a 100 mmol se triplica. Este mecanismo es lo que aparece mencionado en la literatura como "reflejo esófago-salival", cuyas vías no están del todo caracterizadas, pero probablemente sean vagales. Se sabe, sin embargo, que la anestesia tópica del esófago o la anestesia de las glándulas salivales impide que se produzca el aumento de la secreción, lo que estaría indicando que ambas estructuras son el extremo de un arco reflejo¹².

Volumen de Saliva Producido

Los volúmenes de producción de saliva son extraordinariamente variables. La cantidad producida en las 24 h es de 0,5 a 1,5 lts. Esto representaría un volumen minuto de 0,32 a 1,04 ml. Pero esta cifra contempla tanto los períodos de reposo como la producción estimulada. La gran mayoría de la saliva es producida bajo el estímulo de la masticación de los alimentos, pudiendo subir hasta 8 veces por sobre la basal. El origen de la saliva varía según si analizamos la secreción basal o la post estímulo, como se expresa en la Tabla 2.

Tabla 2. Origen de la secreción salival (%)

| | Basal | Postestímulo |
|-------------------|-------|--------------|
| Submandibulares | 65 | 25 |
| Parótidas | 25 | 65 |
| Sublinguales | 5 | 5 |
| Glándulas menores | 5 | 5 |

Vemos que las glándulas submandibulares, a pesar de que pesan aproximadamente la mitad que las parótidas, son las más importantes en la secreción basal. Las parótidas son principalmente responsables de la secreción estimulada. El 10% producido por las glándulas sublinguales y las menores no varía según haya o no estímulo. Si bien el volumen producido por ellas es pequeño, son responsables de la mayor parte de la secreción de mucus y por ende de mantener la película de mucina que recubre la cavidad oral.

El líquido salival presente en la boca en un momento dado es el resultado de la producción de las diferentes glándulas. Un cierto volumen se pierde por **evaporación**, (aproximadamente 0,21 ml/min en respiradores bucales) y algo menos (0,19 ml/min), se pierde por **absorción** a través de la mucosa oral (esto es posible ya que la saliva tiene 1/6 de la presión osmótica del líquido extracelular). El saldo remanente es periódicamente **deglutido**. Siempre queda en la boca un **volumen residual**, en general, equivalente al volumen deglutido.

En los pacientes con Sjögren siempre hay algún grado de secreción de saliva, pero su escaso volumen no alcanza para estimular a que sea deglutida. En ese caso debería quedarse en la boca, manteniéndola húmeda, tal como lo hacen los oftalmólogos al ocluir los conductos lacrimales en la hipolacrimia. Sin embargo, esos mismos pacientes tienen la boca reseca, aunque respiren por la nariz (lo que disminuye la evaporación). Esto es evidencia que la pérdida es por absorción. Además la película de saliva en el Sjögren es más delgada en el paladar con lo que la lengua se pega fácilmente.

El envejecimiento no afecta significativamente a la producción de saliva si bien las células acinares tienden a degenerar con la edad.

Si bien el flujo no estimulado de saliva en niños es menor, ($0,22 \pm 0,14$ ml/min, sin variaciones de sexo) la producción estimulada total del adulto es reconocidamente menor que la del niño¹³.

Cuando no hay estimulación de la producción de saliva, el volumen deglutido cada vez que tragamos es algo mayor en hombre que

en mujeres (0,87 ml vs 0,66 ml). En la boca queda un volumen residual de 1,19 ml, también levemente mayor que los 0,96 ml de las mujeres¹⁴.

Actos como masticar goma de mascar con o sin azúcar aumentan la salivación. El chupar caramelos o antiácidos también es un estímulo para mayor producción de saliva. Lamentablemente, al menos en nuestro medio, es muy frecuente que se consuman para estos efectos goma de mascar o caramelos de menta. La menta es un agente carminativo potente y reduce considerablemente la presión de reposo del esfínter esofágico inferior (EEI). El anís es otro agente que produce un efecto semejante. Lo que se gana en mayor salivación, para los fines de defensa contra el reflujo, se pierde así por la menor eficiencia de los mecanismos normales anti reflujo.

Para hacer las cosas aún peor, es frecuente que después de fumar, particularmente en las mujeres, para "no tener mal aliento" consuman caramelos de menta. El cigarrillo, que sabemos es un reconocido agente de reducción de la actividad del esfínter esofágico inferior, induce además una menor producción de saliva y además ella contiene menos bicarbonato. Este efecto es afortunadamente reversible¹⁴.

Exceso de producción de saliva

Se le conoce por **sialismo, sialosis, sialorrea o hipersalivación**. Puede ser la consecuencia de cualquier patología de la cavidad oral. No debe confundirse con dificultad para tragar la saliva que es la consecuencia característica de ciertas patologías neurológicas. Como hecho anecdótico, cabe recordar que a los animales con rabia se les cae la saliva no por exceso de salivación sino que por parálisis faríngea, que impide su deglución.

En nuestro caso, la sialorrea y su exageración máxima, las crisis de salivación (water brashes) puede ser una expresión de enfermedad por reflujo. Su tratamiento, por tanto, es el del reflujo.

Entre las alternativas terapéuticas más recientes para el tratamiento de la sialorrea está el uso de toxina botulínica inyectada directamente en las glándulas salivales.

Reducción de la producción de saliva- Causas de boca seca

La **xerostomía** o boca seca obedece a diferentes causas. Puede corresponder a daño de las glándulas mismas o a bloqueo de los conductos de secreción de las glándulas principales, y, en cierta medida también a daño de las glándulas menores. Debemos tener siempre presente que las causas más importantes de sequedad bucal son iatrogénicas, algunas transitorias como el efecto de fármacos y otras prolongadas o definitivas como la radioterapia.

Las causas principales de sequedad bucal se resumen en la Tabla 3.

Los fármacos son la causa más importante de menor secreción salival. Sobre 1.800 compuestos farmacológicos de uso habitual destacan la sequedad de la boca entre sus efectos secundarios. Si consideramos que con los años el uso de medicamentos aumenta, fácil es comprender que, a medida que envejece la población, nos enfrentaremos con mayor frecuencia a este problema. En el caso de los antidepresivos, algunos de ellos, aparte de la marcada sequedad de boca, inducen un incremento del apetito, con la consiguiente alza de peso. Ambos factores influyen negativamente en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La Tabla 4 registra las categorías más frecuentes de fármacos productores de xerostomía.

Tabla 3. Causas de boca seca

| |
|---------------------------------------|
| Iatrogénicas |
| Fármacos |
| Irradiación |
| Graft vs host disease |
| Enfermedades de las glándulas |
| Agenesia |
| Sarcoidosis |
| Cirrosis biliar primaria |
| Sjögren |
| Fibrosis quística |
| Infecciones: HIV, Hepatitis C, HTLV-1 |
| Deshidratación |
| Causas psicogénicas |

Tabla 4. Categorías de fármacos productores de xerostomía

| Tranquilizantes e hipnóticos | Antitjaquecosos | Quimioterápicos* |
|----------------------------------|---|---|
| Antidepresivos (esp tricíclicos) | Relajantes musculares | Fármacos anti HIV (DDI e inhibidores de proteasas) |
| Antidiarreicos | Antiparkinsonianos | Anorexígenos |
| Antihistamínicos | Diuréticos | Citoquinas |
| Antipsicóticos | Broncodilatadores | Cocaína y otras drogas |
| Antiespasmódicos | Descongestionantes | |
| Antihipertensivos | Bloqueadores de secreción ácida (bloq. H2 e IBP) | Retinoides |

Medicamentos usados para el tratamiento de la incontinencia urinaria y vejiga hiperactiva

* La quimioterapia reduce la producción de saliva y la hace más espesa. Sin embargo, el efecto es transitorio y las glándulas deberían recuperar su función normal al tiempo de cesar el tratamiento. La radioterapia de la zona de cara y cuello, en cambio, produce daño que puede ser permanente.

Al definir cuanta reducción de la producción salival es necesaria para generar síntomas, debemos precisar los conceptos de xerostomía e hiposalivación. La xerostomía es la sensación subjetiva de boca seca, mientras que la hiposalivación es la medición objetiva de poco volumen producido. Clínicamente, sin embargo, el término más usado es xerostomía como sinónimo de boca seca. Los pacientes con este problema tienen aumento de las caries, halitosis por mal aseo bucal de los restos de alimentos y las bacterias, dolor o ardor de lengua, gingivitis, queilitis, fisuras de la lengua, infecciones de las glándulas salivales, micosis orofaríngeas recurrentes, cálculos salivales, dificultad para hablar, tragar y sujetar las prótesis^{15,16}.

Sialoadenitis es la infección piógena o viral de las glándulas salivares mayores. Los agentes bacterianos más frecuentes son los *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *E. coli*. Siendo la boca una región con una gran población bacteriana, la obstrucción del conducto excretor de una glándula determina un aumento rápido de la población bacteriana proximal a la obstrucción.

Las infecciones virales clásicas se presentan hoy sólo en los casos de fracaso de los programas de vacunación o en los pacientes

inmunodeprimidos, incluido el SIDA. El virus más típico productor de la parotiditis es un *paramixovirus*. El *citomegalovirus* también puede comprometer las glándulas salivales.

La quimioterapia reduce el flujo salival y espesa la saliva. En general, la función se recupera al completar el tratamiento. La radioterapia de tumores de cara y cuello también daña a las glándulas salivales y su recuperación es menos evidente cuando se finaliza el tratamiento. Puede ser muy molesta para el paciente e incluso puede limitar las dosis de la radiación ionizante a realizar. El uso de saliva artificial alivia parcialmente las molestias. También puede intentarse la estimulación de la función residual de producción de saliva a través de pilocarpina durante la radiación ionizante, pero el daño residual prolongado y tardío permanece. Este compromiso tardío parece ser la consecuencia de daño a las stem cells lo que reduce la restitución celular. Es así como hoy se investiga la posibilidad de reponer stem cells pero no las originadas en las glándulas salivales, sino que otras derivadas de la médula, las que pueden adaptarse a la glándula salival fácilmente. Se estudian protocolos de inyección de stem cells vía endovenosa así como su instalación directa en las glándulas salivales o a través de los conductos excretores.

Síndrome de Sjögren

Fue descrito por el médico sueco Henrik Sjögren en 1933. Es, como sabemos, un síndrome autoinmune caracterizado por xerostomía, xeroftalmia (ojos secos) e infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas. Puede ser una enfermedad primaria o asociada a diferentes tipos de patologías autoinmunes (lupus eritematoso, artritis reumatoidea, esclerodermia, esclerosis sistémica, crioglobulinemia y poliarteritis nodosa). Los cuadros primarios y secundarios ocurren con frecuencia similar pero la sequedad de boca parece ser mayor en los cuadros primarios. Un caso particular de especial interés para los gastroenterólogos es la asociación con la esclerodermia en que, además de la boca seca, aparece alteración de la peristalsis en los dos tercios distales del esófago así como incompetencia del esfínter esofágico inferior.

Un análisis más detallado de este síndrome escapa al propósito de este artículo, pero en este punto queremos detenernos en los métodos de estudio de las glándulas salivales disponibles para nosotros los clínicos.

a) El más simple y cuantitativo es el test de Schirmer que mide la producción de lágrimas, infiriendo un similar compromiso de las glándulas salivales.

b) Biopsia de glándulas salivales menores en la cara interna del labio. Es específico pero invasivo.

c) Test de función de las glándulas salivales:

- 1) Medición de la saliva ya sea por canulación de los ductos, pesando tómulas de algodón colocadas en la boca o escuchando en un recipiente durante un período de observación.
- 2) Sialografía, que involucra la canulación retrógrada de uno o ambos conductos de Stenon de las parótidas. Un leve incremento de la presión de inyección determina una imagen semejante al del pancreatograma cuando se inyecta el Wirsung.
- 3) Cintigrafía de glándulas salivales con Tecnecio, que permite medir tanto la incorporación del isótopo como su excreción.

d) Electromiografía del músculo digástrico ubicado bajo la mandíbula. Registra los movimientos de este músculo con la deglución, que se correlacionan linealmente con el volumen de saliva deglutido. Es la menos utilizada.

¿Vacuna para el Sjögren?

Investigadores canadienses de diferentes centros de Toronto en un estudio colaborativo publicado en el Lancet 2002 demostraron que una proteína denominada ICA69 producía una reacción alérgica en ratas de laboratorio con un cuadro similar al Sjögren humano. Cuando los animales eran inmunizados con una vacuna anti ICA69 la progresión del daño se detenía. La remoción del gen que regulaba la producción de la proteína ICA69 evitaba el daño a las glándulas lacrimales y retardaba notoriamente el daño a las glándulas salivales. En los casos ya constituidos detenía la progresión del daño.

La ICA69 es una proteína de superficie cuya función específica se desconoce, pero se le encuentra en las glándulas salivales, las lacrimales, las neuronas y en las células β del páncreas. Cuando se demostró que la proteína generaba una respuesta inmune en ratas, se compararon las respuestas inmunes de la rata a la de los humanos ante la ICA69. Al demostrar que eran semejantes se abrió la posibilidad de una eventual vacuna¹⁷.

La capsaicina y la saliva

La capsaicina es un alcaloide presente en el ají y pimentones y es la responsable de su sabor picante. Resiste los extremos de temperatura y, por lo tanto, no es afectada por la cocción. Su acción se ejerce ya sea inyectada por vía sistémica o por aplicación tópica. En caso de ingerirla produce una irritación de las células sensitivas de la lengua, inervadas por el trigémino. Esta irritación induce la producción de mayor cantidad de saliva. Incidentalmente, produce también la liberación, a nivel central, de endorfinas (para neutralizar el dolor), con los efectos euforizantes consiguientes. Esto explicaría la verdadera adicción de ciertas personas por lo picante.

El mecanismo de acción de la capsaicina es a través de la liberación de sustancia P, un

neurotransmisor involucrado en la transmisión del dolor en las terminaciones nerviosas de fibras no mielinadas tipo C. Se produce una gradual depleción de sustancia P y, a la larga, una menor respuesta. Esta es la base del uso de la capsaicina como analgésico tópico en dolores de tipo neuropático.

Lo interesante para los gastroenterólogos es que se ha demostrado que animales tratados con capsaicina *endovenosa* al tener menos sensibilidad en la mucosa oral, tienen una menor respuesta de deglución ante la instilación de volúmenes crecientes de agua en la boca¹⁸. La aplicación *tópica* de capsaicina no difiere en sus consecuencias del uso sistémico. Por lo tanto, extrapolándolo al hombre, es dable suponer que el consumo de este alcaloide, al alterar la transmisión sensitiva en la boca, disminuye la percepción de la presencia de saliva, con la consiguiente reducción del número de degluciones, manteniendo más saliva que lo normal en la boca. Este fenómeno debería ser mayor en la noche en que no estamos conscientes. Esto contribuiría a explicar porque algunos individuos "salpican" con saliva al hablar y también las "almohadas mojadas" en la noche en algunos pacientes.

Por lo tanto, el daño provocado en los pacientes con reflujo por el consumo de ají y derivados no sólo es por irritación directa sino que también, indirectamente por la inhibición del reflejo de deglución cuando se acumula una cierta cantidad de saliva en la boca. Como ya hemos visto, el menor número de degluciones favorece el reflujo.

Entre las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la sialorrea está el uso de toxina botulínica inyectada directamente en las glándulas salivales¹⁹.

El futuro papel de la saliva

Importantes avances tecnológicos prometen revolucionar el papel de la saliva como fuente diagnóstica. Por ser un derivado del plasma es posible obtener material para la investigación de muchas sustancias y detectar muchas enfermedades. Las técnicas de microfluidos, mediante nanotecnología, usando gotas del orden

de nanolitros a través de sensores más delgados que un pelo humano, permiten automatizar la separación de biomarcadores, separándolos y analizándolos. Así, se están desarrollando tests diagnósticos para estudiar exposición a plomo u organofosforados; detectar anticuerpos (para enfermedades tales como VIH, sarampión, parotiditis y rubéola); diagnosticar hepatitis virales A, B y C; detectar infección por *Helicobacter pylori*; monitorear el cáncer de mama, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Sjögren y el gen de la fibrosis quística. Pueden efectuarse estudios de DNA y monitorear los niveles de estrógenos de la mujer, útiles para el diagnóstico de ovulación y para monitorear el manejo de la menopausia. La saliva es también un excelente medio para detectar abuso de alcohol y drogas. Finalmente, hay líneas de investigación para determinar la evolución de pacientes depresivos y para el diagnóstico de stress postraumático²⁰.

Resumen

Los gastroenterólogos consideramos que el tubo digestivo comienza en el esófago y no nos vemos enfrentados a la patología oral. Por ello le otorgamos poca importancia al papel que cumple la saliva. El papel de la saliva tiende a asociarse con la boca solamente. Sin embargo, ella no sólo cumple un papel importante en la defensa de la cavidad oral sino que también del esófago y en cierta medida también del estómago. Revisaremos sucintamente la composición de la saliva y la regulación de su secreción. Describiremos el rol fisiológico de la saliva y detallaremos especialmente cuales son los mecanismos por los cuales constituye la primera línea en la defensa del esófago contra el reflujo ácido, así como su posible papel complementario en la protección gástrica.

La importancia de la saliva se hace muy manifiesta en aquellos pacientes que sufren de hipofunción de las glándulas salivales. Revisaremos las causas más frecuentes de disfunción salival, las más frecuentes de las cuales son de origen iatrogénico y analizaremos su impacto en la fisiología digestiva.

Palabras claves: Saliva, defensa de la cavidad oral, esófago y estómago.

Bibliografía

- 1.- Bosch J A, Ring C, De Geus E J C, Veerman E C I, Nieuw Amerongen A V. Stress and secretory immunity. *Int Rev Immunobiol* 2002; 52: 213-53.
- 2.- Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1981-1990, Editor-in-Charge Tore Frängsmyr, Editor Jan Lindsten, World Scientific Publishing Co., Singapore, 1993.
- 3.- Kagami H, Hiramatsu Y, Hishida S, Okazaki Y, Horie K, Oda Y, Ueda M. Salivary growth factors in health and disease. *Adv Dent Res* 2000; 14: 99-102.
- 4.- Teeuw Wijnand Bosch J A, et al. Neuroendocrine regulation of salivary IgA synthesis and secretion: implications for oral health. *Biol Chem* 2004; 385: 1137-46.
- 5.- Brown C M, Snowdon C F, Slee B, Sandle L N, Rees W D. Measurement of bicarbonate output from the intact human oesophagus. *Gut* 1993; 34: 872-80.
- 6.- Sarosiek J, Scheurich C J, Marcinkiewicz M, Mc Callum R W. Enhancement of salivary esophago-protection: Rationale for a physiological approach to gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 110 (3): 675-81.
- 7.- Kao C H, Ho Y J, ChangLai S P, Liao K K. Evidence for Decreased Salivary Function in Patients with Reflux Esophagitis. *Digestion* 1999; 60: 191-5.
- 8.- Björne H, Petersson J, Phillipson M, et al. Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood flow and mucus thickness. *J Clin Invest* 2004; 113 (1): 106-14.
- 9.- Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A, et al. Salivary Secretion in Reflux Esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83 (4): 889-95.
- 10.- Helm J F, Dodds W J, Pelc L R, Palmer D W, Hogan W J, Teeter B C. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1984; 310: 284-8.
- 11.- Hellemans J, Vantrappen G, Janssens J. Electromyography of the esophagus. In: Vantrappen G, Hellemans J, eds. *Diseases of the esophagus*. New York: Springer-Verlag 1974: 270-85.
- 12.- Shafik A, El-Sibai O, Shafik A A, Mostafa R. Effect of topical esophageal acidification on salivary secretion: Identification of the mechanism of action, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20: 1935-9.
- 13.- Watanabe S, Kawano E, Saito E, Ueda M, Nishihira M, Igarashi S. The study on salivary clearance in children. 3. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing; *Shoni Shikagaku Zasshi* 1990; 28 (2): 391-6.
- 14.- Lagerlof F, Dawes C., The volume of saliva in the mouth before and after swallowing. *J Dent Res*. 1984; 63(5):618-21
- 15.- Trudgill N J, Smith L F, Kershaw J, Riley S A. Impact of Smoking Cessation on Salivary Function in Healthy Volunteers, *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1998; 33 (6): 568 -71.
- 16.- Dawes C. How Much Saliva Is Enough for Avoidance of Xerostomia? *Caries Res* 2004; 38: 236-40.
- 17.- Winer S, Astsaturov I, Cheung R, Tsui H, Song A, Gaedigk R, Winer D, Sampson A, McKerlie C, Bookman A, Dosch HM. Primary Sjögren's syndrome and deficiency of ICA69. *The Lancet* 2002; 360 (9339): 1063-69.
- 18.- Jin Y, Sekizawa K, Fukushima T, Morikawa M, Nakazawa H, Sasaki H. Capsaicin desensitization inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (1): 261-3.
- 19.- Shetty S, Dawes P, Ruske D, et al. Botulinum toxin type A (Botox-A) injections for treatment of sialorrhea in adults: A New Zeland study. *NZ Med J* 2006; 119: u2129.
- 20.- Streckfus C F, Bigler L R. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Diseases* 2002; 8: 69-76.

Correspondencia a:
Raúl Yazigi G.
E-mail: raulyazigi@hotmail.com