



ARTÍCULO DE REVISIÓN

ABIERTO

La interacción entre el sistema nervioso y el sistema estomatognático: del desarrollo a las enfermedades

Yuzhu Wu¹, Yanhua Lan¹, Mao Jiajie¹, Jiahui Shen¹, Ting Kang¹✉ y Zhijian Xie¹✉

La interacción entre los sistemas nervioso y estomatognático desempeña un papel más importante en la salud del organismo de lo que se pensaba anteriormente con la presencia del concepto emergente del “eje cerebro-oral”. Se justifica una comprensión más profunda de la intrincada interacción entre el sistema nervioso y el sistema estomatognático, considerando su homología de desarrollo significativa y proximidad anatómica, y la innervación más compleja de la mandíbula en comparación con otros esqueletos. En esta revisión, brindamos una mirada en profundidad a los estudios relacionados con el desarrollo neurológico, el desarrollo craneofacial y las anomalías congénitas que ocurren cuando los dos sistemas se desarrollan de manera anormal. Resume la regulación cruzada entre los nervios y los maxilares y los efectos de varios estados de la mandíbula en la distribución nerviosa intraósea. Las enfermedades estrechamente relacionadas con el sistema nervioso y el sistema estomatognático se dividen en enfermedades craneofaciales causadas por enfermedades neurológicas y enfermedades neurológicas causadas por un sistema estomatognático aberrante. También se analizaron las relaciones bidireccionales entre enfermedades comunes, como la periodontitis y los trastornos neurodegenerativos, y la depresión y las enfermedades bucales. Esta revisión proporciona información valiosa sobre nuevas estrategias para la ingeniería de tejidos neuroesqueléticos y la prevención y el tratamiento tempranos de enfermedades orofaciales y neurológicas.

Revista Internacional de Ciencias Orales (2023)15:34

; <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00241-4>

INTRODUCCIÓN

Con el avance de la neurociencia en los últimos años, la asociación entre el sistema nervioso y el sistema estomatognático se ha hecho cada vez más evidente. En este sentido, han surgido nuevos conceptos, como la odontología neuromuscular.^{1,2} y estomatopsicología.³ Se han propuesto mecanismos para explicar la interacción entre ambos sistemas. Además, las investigaciones han destacado la importancia de los nervios en el desarrollo craneomaxilofacial,⁴ así como la comunicación cruzada entre los nervios y la mandíbula,⁵ y las enfermedades que pueden derivar de ellas.

Anatómicamente, los sistemas nervioso y estomatognático están evidentemente muy próximos entre sí. El sistema nervioso está formado por el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). El primero incluye el cerebro y la médula espinal, y el segundo comprende los nervios craneales (que se conectan con el cerebro) y los nervios raquídeos (que se conectan con la médula espinal).⁶ Los nervios periféricos asociados a la región de desarrollo oral y maxilofacial incluyen el nervio trigémino, el nervio facial, el nervio glossofaríngeo, el nervio vago, el nervio accesorio, el nervio hipogloso e incluso los nervios espinales cervicales.⁷ El sistema nervioso regula el sistema estomatognático de diversas maneras, desde los huesos maxilofaciales hasta la pulpa dental, el ligamento periodontal (PDL), los músculos, las glándulas, la mucosa oral, la lengua, la articulación temporomandibular (ATM), la boca, la piel y otras estructuras.⁸ Esta intrincada regulación del sistema nervioso es vital para el correcto desarrollo y funcionamiento del sistema maxilofacial. La deformidad maxilofacial y la displasia esquelética son comorbilidades comunes en pacientes con déficit del desarrollo neurológico, como la trisomía 21 (ref.⁹), neurofibromatosis,¹⁰ y acondroplasia.¹¹

La regulación entre nervios y huesos ha sido ampliamente estudiada,¹² con nervios intraóseos que se encuentran en el hueso cortical,⁸ hueso trabecular, periostio y médula ósea.^{13,14} El sistema nervioso autónomo periférico (SNA) y los nervios sensoriales regulan el metabolismo óseo. El SNA comprende el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (PSNS).^{15,16} Todos los nervios periféricos regulan el desarrollo óseo y se recuperan a través de neurotransmisores, neuropéptidos, neurotrofinas y otros.¹⁷ En el caso de la mandíbula, los nervios no sólo se distribuyen en las mismas partes que otros huesos, sino también en partes especiales, como el cóndilo subcondral, el ligamento periodontal y la pulpa dental.¹⁸ Además de los objetivos clásicos, como los osteoclastos y los osteoblastos, estas partes también son objetivos del sistema nervioso que media la remodelación del hueso maxilar. La regulación de los nervios en los sistemas oral y maxilofacial es única y significativa debido a la presencia de más objetivos. Además, debido a la anatomía especial del hueso maxilar (las ramas del nervio trigémino viajan en los canales intraóseos e innervan los tejidos periféricos),¹⁹ la lesión concomitante del nervio periférico puede ser causada por defectos en la mandíbula, y la reparación ósea va acompañada de la reparación del nervio.²⁰

La proximidad de las estructuras anatómicas y el rico sistema circulatorio del cerebro y la región maxilofacial permiten que el sistema nervioso y el sistema estomatognático interactúen entre sí. El deterioro o pérdida de la función neurológica puede provocar algunos síntomas bucales, como la parálisis facial,²¹ y salivación.²²

Por el contrario, las enfermedades bucales pueden influir en el sistema nervioso. Si las bacterias bucales se introducen en el cerebro a través de la propagación hematogénica, las caries, la periodontitis y otras infecciones bucales pueden provocar infecciones intracraneales.

¹Hospital de Estomatología, Facultad de Estomatología, Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang, Centro de Investigación Clínica de Enfermedades Bucleales de la Provincia de Zhejiang, Laboratorio Clave de Investigación Biomédica Bucal de la Provincia de Zhejiang, Centro Oncológico de la Universidad de Zhejiang, Centro de Investigación de Ingeniería de Biomateriales y Dispositivos Bucleales de la Provincia de Zhejiang, Hangzhou, China

Correspondencia: Ting Kang (kt2017@zju.edu.cn) o Zhijian Xie (xzj66@zju.edu.cn) Estos autores contribuyeron igualmente: Yuzhu Wu, Yanhua Lan

Recibido: 29 de marzo de 2023 Revisado: 30 de julio de 2023 Aceptado: 31 de julio de 2023

Published online: 15 August 2023

infecciones e incluso enfermedades neurodegenerativas y neuropsicológicas.²³El carcinoma de células escamosas oral (COCE) y el carcinoma adenoide quístico (CAQ) también pueden provocar invasión perineural (PNI) de la cabeza y el cuello, lo que provoca entumecimiento, dolor o disfunción.²⁴Más importante aún, el mecanismo de algunas enfermedades sistémicas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP), es demasiado complejo para reconocer sus lesiones iniciales. Algunas enfermedades del sistema nervioso y enfermedades estomatognáticas pueden promoverse mutuamente, como la depresión y la enfermedad periodontal.²⁵y dolor causado por neuropatía y lesiones estomatognáticas.²⁶Aunque las anomalías del sistema estomatognático no son la principal causa de las enfermedades neurológicas, es importante señalar que pueden contribuir a su progresión. Por lo tanto, comprender los posibles vínculos entre estos dos sistemas es esencial para un diagnóstico temprano y un mejor pronóstico.

Esta revisión proporciona un análisis exhaustivo de los mecanismos reguladores celulares y moleculares entre los nervios y las células maxilofaciales durante el crecimiento y en entornos tanto fisiológicos como anormales. Examina además el desarrollo de los sistemas oral y maxilofacial, la cicatrización de heridas y otros cambios visibles desde una perspectiva macro. Además, resume las enfermedades y trastornos del sistema nervioso causados por los sistemas oral y maxilofacial, así como las enfermedades complejas que están fuertemente vinculadas a la interacción entre los sistemas nervioso y estomatognático. Al obtener una mejor comprensión de estos escenarios complejos, podemos investigar más a fondo los mecanismos subyacentes y aplicarlos a entornos clínicos para la prevención y el tratamiento tempranos de enfermedades en el futuro.

CRECIMIENTO FISIOLÓGICO Y DESARROLLO ANOMALIZADO DE LOS SISTEMAS NERVIOSO Y CRANEOMAXILOFACIAL

Crecimiento fisiológico de los sistemas nervioso y craneomaxilofacial Se ha informado que el desarrollo craneal y maxilofacial en los vertebrados está estrechamente relacionado con el crecimiento neural.⁴Durante este proceso, las células de la cresta neural (NC) desempeñan un papel fundamental, ya que se caracterizan por su capacidad de polipotencialidad, migración y diferenciación. En el desarrollo embrionario temprano, las células NC aparecen primero en el lado dorsal del tubo neural e inician la expresión de los genes característicos de las NC (FoxD3, Sox10, etc.), lo que significa la formación de células NC verdaderas.^{27,28}Posteriormente, las células NC experimentan una transición epitelial a mesenquimal para migrar ampliamente durante todo el desarrollo embrionario. Las células NC se pueden dividir en cuatro grupos principales a lo largo del eje cefálico y caudal: subgrupos craneales, vagales, del tronco y ganglionares sacros.²⁹Entre ellas, las células de la cresta neural craneal (CNC), derivadas del marcaje de las células NC con Wnt1, son el grupo más significativo involucrado en el desarrollo craneofacial y el único grupo relacionado con la formación de los huesos craneales.³⁰La migración de las células CNC está muy regulada y se produce a lo largo de vías bien definidas, que terminan en la parte ventral del cerebro y el arco branquial. Las células CNC migran primero como ondas continuas y rápidamente se dividen en tres corrientes discretas para llenar el primer, segundo y tercer arco branquial. Posteriormente, las células CNC contribuyen a diversas estructuras, incluido el sistema esquelético (cartílago y mandíbula), los nervios craneales y los ganglios, así como el músculo liso, el tejido conectivo vascular y la dermis de la cabeza.³¹

Además, las células CNC forman múltiples componentes del diente a través de interacciones epiteliales-mesenquimales secuenciales e inducidas entre las células mesenquimales odontogénicas derivadas del CNC y el ectodermo que las cubre.³²Por tanto, los nervios desempeñan un papel crucial en el desarrollo craneal y maxilofacial.

Anomalías del desarrollo de los sistemas nervioso y craneomaxilofacial. Existen muchas enfermedades congénitas o genéticas que cursan con múltiples alteraciones del desarrollo concurrentes que afectan al sistema nervioso y al sistema estomatognático, algunas definitivamente graves para

supervivencia y otras con pronósticos menos dramáticos para la vida. A continuación se enumeran tres de las enfermedades típicas y la Tabla 1 enumera otros adicionales.

Trisomía 21: La trisomía 21 (síndrome de Down) es un trastorno genético resultante de una copia adicional del cromosoma humano 21, que se presenta con una frecuencia de 1:600 a 1:2000 (ref.³³). De hecho, la expresión anormal de genes no HSA21 y elementos genéticos no codificantes desregulados también influyen en el desarrollo cerebral y cognitivo en la trisomía 21. Los pacientes con trisomía 21 a menudo sufren retraso mental, trastornos del desarrollo neurológico e incluso EA con la edad.⁹

Por lo general, presentan déficits en la memoria a corto plazo y en las capacidades del lenguaje, así como una variedad de síntomas bucales como periodontitis, queilitis labial angular,³⁴dientes faltantes, dientes malformados, retraso en la erupción dental, maloclusión, labios y lengua fisurados, macroglosia, respiración bucal y bruxismo.³⁵La etiología de la hipodoncia desarrollo anormal de los dientes puede referirse a alteraciones en el SNP³⁶ las anomalías en los gérmenes dentales.³⁷La inflamación, por otro lado, puede estar relacionada con alteraciones en la respuesta inmune de los pacientes.³⁸diversas enfermedades sistémicas o infecciosas.³⁹Aunque se están investigando tratamientos nuevos, el tratamiento de la trisomía 21 se basa en gran medida en enfoques utilizados para otras enfermedades, como la EA.⁴⁰

Y la estética craneofacial o dentoalveolar de los pacientes con Trisomía 21 se puede mejorar con procedimientos quirúrgicos y tratamientos de ortodoncia.^{35,41}

Neurofibromatosis tipo 1: Muchos informes han demostrado alteración morfofuncional concomitante en el sistema estomatognático en individuos con neurofibromatosis. La neurofibromatosis se divide en dos tipos: tipo 1 y tipo 2, siendo la más común la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), que se presenta con una frecuencia de 1 en 1000. La NF1 es un trastorno hereditario autosómico dominante y su patogenia está asociada con mutaciones del gen NF1, que codifica la neurofibromina supresora de tumores.^{42,43}Estas mutaciones conducen a la hiperactivación de la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno del sarcoma de rata (RAS-MAPK), lo que provoca hiperproliferación celular o tumorigénesis, como neurofibromas, gliomas de la vía óptica, astrocitomas y tumores malignos de la vaina del nervio periférico.¹⁰Debido a que la NF1 afecta el esqueleto facial subyacente e incluso puede infiltrarse directamente o derribar los tejidos circundantes, la deformidad del tercio medio facial es común en los pacientes con NF1.⁴⁴Las manifestaciones orales se pueden encontrar en aproximadamente el 72% de los pacientes con NF1,⁴⁵con malformaciones de tejidos duros (mandíbula y dientes) como lesiones quísticas intraóseas, canales mandibulares agrandados o ramificados⁴⁶y la maloclusión sigue siendo prominente en todos los casos.⁴⁷Además, se observan con frecuencia deformidades de los tejidos blandos debido a las variaciones morfológicas en sitios específicos. Ejemplos de tales deformidades incluyen áreas malformadas de la nariz y el labio superior, agrandamiento gingival,⁴⁸neurofibroma gingival,⁴⁵lesiones nodulares en la lengua,⁴⁹engrosamiento fibroso perineural dentro de la pulpa dental.⁵⁰Debido a un amplio espectro de lesiones asociadas con NF1, generalmente se utiliza la resección quirúrgica como tratamiento.⁴⁴

Acondroplasia: La formación del esqueleto de los mamíferos se produce por osificación intramembranosa o endocondral. La primera se produce en la zona media del rostro y la segunda en la base del cráneo y el tabique nasal.⁵¹La acondroplasia es el trastorno genético más frecuente del enanismo y se presenta con una frecuencia de 1 en 26.000 (ref.⁵²). Su patogenia está relacionada con mutaciones activadoras en el gen que codifica el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3),⁵³ que es un regulador fundamental del crecimiento óseo endocondral. La señalización FGFR3 activada en los condrocitos aumenta la expresión del ARNm del ligando Bmp, que promueve la diferenciación de los osteoblastos y acelera la formación ósea y el cierre de la sincondrosis. Además, el cierre temprano de las sincondrosis puede provocar el estrechamiento del foramen magnum y los canales espinales.⁵⁴lo que da lugar a complicaciones neurológicas graves, como radiculopatía, mielopatía y claudicación neurogénica. En cuanto a los síntomas maxilofaciales, los pacientes con acondroplasia pueden presentar una

Tabla 1. Enfermedades congénitas con trastornos neurológicos y anomalías craneofaciales

Enfermedad	Etiología	Patogénesis	Síntomas del sistema nervioso	Síntomas estomatognáticos	Referencias
Trisomía 21	Trastornos del desarrollo neurológico	Una copia adicional del cromosoma humano 21, expresión anormal de genes distintos de HSA21 y elementos genéticos no codificantes desregulados	Déficits en las habilidades de memoria a corto plazo, exhiben varias debilidades del lenguaje.	Caries dentales, dientes faltantes, dientes malformados, retraso en la erupción de los dientes, maloclusión, periodontitis, labios y lengua fisurados, macroglosia, respiración bucal y bruxismo	9,33-41
NF1	Infiltración directa o tracción descendente por neurofibromas	Mutaciones del gen NF1 → Vía RAS-MAPK1 → Hiperproliferación celular, predisposición a tumores. ¹	Neurofibromas, gliomas de la vía óptica, astrocitomas y tumores malignos de la vaina del nervio periférico	Malformaciones de la mandíbula, maloclusión, malformación de la nariz y el labio superior, agrandamiento gingival, encías neurofibroma nodular Lesiones en la lengua y engrosamiento fibroso perineural dentro de la pulpa dental.	10,42-50
Acondroplasia	Cierre prematuro de la sincondrosis y osificación endocondral deteriorada	Mutaciones del gen FGFR3 → Señalización FGFR3 activada → Ligando BMP1 → formación ósea ¹ cierre de sincondrosis ¹	Déficits neurológicos: mielopatía, radiculopatía, claudicación neurogénica.	Parálisis facial bilateral o unilateral, prominente Frente, hipoplasia del tercio medio facial, anomalía oclusal, puente nasal bajo, conductos nasales estrechos	11,51-54
Síndrome de Edwards (trisomía 18 síndrome)	Uno de los síndromes de trisomía autosómica, una copia extra del cromosoma 18q	tres copias de dos regiones críticas en el brazo largo del cromosoma 18, 18q12.1 a 18q21.2 → retraso mental	Retraso del desarrollo psicomotor y retraso mental, epilepsia, hipoplasia cerebelosa, meningoencefalocele, anencefalia, holoprosencefalia, hidrocefalia, hipoplasia del cuerpo calloso	Microcefalia, estrechamiento bi-temporal, microcefalia retrognatia, cara asimétrica con parálisis facial, microstomía, paladar estrecho y arqueado, labio hendido, paladar hendido.	230,231
Síndrome de Noonan	Mutaciones causantes de enfermedades de ocho genes (PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2 y CBL) en la vía RAS-MAPK	Mutaciones PTPN11 (50% del síndrome N00nam) → Activación constitutiva o prolongada de la proteína SHP2 → anomalías del desarrollo.	Deterioro intelectual, dificultades de percepción emocional, deterioro del lenguaje.	Surco nasolabial prominente, surco nasolabial profundo, picos altos y anchos del bermellón, micrognatia, succión deficiente.	232-235
Síndrome de Williams	Apareamiento incorrecto de elementos repetitivos de ADN de bajo número de copias durante la meiosis	Microdelección de pares de bases en el cromosoma 7q11.23 → Afecta la transcripción genética y la metilación del ADN. → Disregulación génica asociada a la glucólisis y la migración neuronal	Discapacidad intelectual, déficits motores, hipersociabilidad, deterioro de la memoria.	Frente ancha, puente nasal plano, surco nasolabial largo, micrognatia	236,237
Síndrome de Prader-Willi síndrome	Hidrocaburos → daño cromosómico, eliminación de la impronta genómica	Errores de impronta genómica: falta de expresión de genes impresos heredados paternalmente en la región del cromosoma 15q11-q13, disomía 15 uniparental materna	Trastornos del estado de ánimo, deterioro cognitivo, psicosis, trastorno del espectro autista, retraso intelectual, epilepsia, retraso del crecimiento, trastornos del comportamiento.	Deformidades craneofaciales, puente nasal estrecho, bermellón del labio superior fino, comisuras de la boca caídas, boca seca, mucosas secas, saliva pegajosa, succión deficiente, esmalte	238,239
Síndrome de Crouzon	Craneosinostosis	Mutaciones de los genes FGFR-2 y FGFR-3 → función de la proteína ¹ → diferenciación de osteoblastos ¹ → formación ósea ¹ → craneosinostosis	Hidrocefalia, atrofia óptica, edema de papila	hipoplasia, caries dental, bruxismo. Braquicefalia orbital hipoplasia maxilar hipoplasia, paladar arqueado, dimensiones dentales ¹	86,240

Tabla 1. continuado

Enfermedad	Etiología	Patogénesis	Síntomas del sistema nervioso	Síntomas estomatognáticos	Referencias
Síndrome de Apert	Craneosinostosis	mutación en residuos de aminoácidos (p.Ser252Trp o p.Pro253Arg, región de enlace que une los dominios tipo Ig II y III de FGFR2) → Activación del FGFR2 ¹ → proliferación celular, diferenciación ¹ → osteogénesis ¹	Retraso mental, ventriculomegalia, anomalías de la línea media, desarrollo, malformaciones del blanco ¹ . Anormalidades del lóbulo temporal, encefalocèle	hipoplasia del tercio medio facial, Hipoplasia maxilar más grave (en comparación con el síndrome de Crouzon), apiñamiento, dentición maxilar , Rotación mandibular en el sentido de las agujas del reloj, mordida abierta anterior y ausencia congénita de dientes, paladar muy arqueado, hinchazón palatina, paladar hendido blando	241-243
Síndrome de Kabuki	Anormalidades neurológicas funcionales → hipotonía muscular → disfunción motora oral	Mutaciones de los genes KMT2D y KDM6A → expresión anormal de histonas → regulación transcripcional anormal	Discapacidad intelectual, deterioro cognitivo, epilepsia, pérdida auditiva, neuroblastoma,ependimoma espinal	Disfunción motora oral (disartria, mala coordinación al succionar y tragar), cejas arqueadas, dientes largos fisuras palpebrales, punta nasal ancha o deprimida con columela hipoplásica, paladar hendido, labio hendido, ausencia congénita de dientes	244-246
Síndrome de Moebius	Hipoplasia y atrofia del núcleo de los nervios craneales	Causa primaria genética e isquémica	Parálisis de los nervios craneales abducens y facial	Parálisis facial bilateral o unilateral, microstomía, músculos labiales hipotónicos, deformidad de la lengua, Disfunción del paladar y la faringe, esmalte dental hipoplasia, mordida abierta o sobremordida profunda, paladar arqueado e hiperplasia maxilar y mandibular.	247-250
Parry-Romberg síndrome	Enfermedad autoinmune	Migración anormal del desarrollo de células NC, neuritis periférica del trigémino, infección viral neurotrófica y otras disfunciones del SNS periférico	Deterioro cognitivo, trastornos del comportamiento, convulsiones, malformaciones vasculares intracraneales, aneurismas, atrofia cerebral, neuropatías craneales, hemiplejía, migrañas y neuralgia del trigémino.	Afectación de encías, lengua y paladar blando, exposición o reabsorción de la raíz dental, retraso en la erupción dentaria, atrofia mandibular y ATM anormal.	251,252,253
Anderson síndrome	Defecto del canal iónico	Mutaciones del gen KCNJ2 → Canales iónicos Kir2.1 ¹ → la fase terminal del potencial de acción ¹ → Canales de Ca2+ tipo L ¹ → arritmias ¹ No está claro: canales Kir2.1 ¹ → anomalías esqueléticas	Parálisis periódica	Hipertelorismo, pequeño mandíbula, paladar hendido.	254-256
NF1neurofibromatosis tipo 1,Rassarcoma de rata, Mapa del mundoproteína quinasa activada por mitógeno,FGFR fireceptor del factor de crecimiento de fibroblastos,FGF effactor de crecimiento de fibroblastos,KMT2Dhisona-lisina N-metil-transferasa 2D,KDM6A desmetilasa 6A específica de lisina (K),CAROLINA DEL NORTEcrista neural,Redes socialesistema nervioso simpático,ATM (ATM)articulación temporomandibular					

Tabla 2. Estudios publicados sobre el efecto de los nervios en los maxilares

Tipos de nervios	Vías de señalización de fibras/neurotransmisores	Función	Referencias
Respuesta SNS	Catecolaminérgico inervación (TH-IR fibras)/NE	Distribuido dentro de la zona retromolar endóstica mandibular. NE → osteoblasto con activación de β 2-AR → RANKL y factores prorreabsortivos → diferenciación de osteoclastos [†]	Osteoclasia 5,57,62,65–69,257,258
	Inervación colinérgica (fibras VIP-IR)/VIP	Distribuido dentro del periostio mandibular y la pared alveolar. VIP → Osteoclasia osteoblástica con activación de VIPR 1 → prostaglandina E-2 [†] ,El efecto activador de los factores prorreabsortivos [†]	5,61,259,260
PSNS Sí		Activación de PSNS → jefe [†] → pérdida ósea [†] Barorreflejo y quimiorreflejo [†] → Activación de PSNS [†] → antiinflamatorio → jefe [†] → pérdida ósea [†]	Osteogénesis 66,72–78
Sensorio nervios	CGRP	Dilata los vasos sanguíneos e induce la angiogénesis. CGRP → osteoblastos y células progenitoras con receptores → supervivencia de los osteoblastos [†] Relación OPG/RANKL [†] → osteoclasto [†]	Osteogénesis 79,261
	ES	ES → BMSC con NK1-R → proliferación y diferenciación osteoblástica [†] → osteogénesis ES → osteoclastos con NK1-R → actividad de los osteoclastos [†]	Osteogénesis y osteoclasia 64,81,82,80
	FGN	Regeneración de axones [†] → formación ósea [†] FGN → diferenciación de osteoblastos [†]	Osteogénesis 83–85

Respuesta sistema nervioso autónomo, Redes sociales sistema nervioso simpático, PSNS sistema nervioso parasimpático, EL-IR inmunorreactivo a la tirosina-hidroxilasa, nordeste noradrenalina, RANGO activador del receptor para el ligando del factor nuclear KB, β 2-AR receptores adrenérgicos beta-2, VIP-IR péptido intestinal vasoactivo inmunorreactivo, VIPR1 Receptor VIP 1, Acetilcolina, CGRP péptido relacionado con el gen de la calcitonina, Acción de gracias osteoprotegerina, ES sustancia P, NK1-R receptor de neuroquinina 1, FGN factor de crecimiento nervioso

frente, hipoplasia del tercio medio facial, anomalía oclusal, puente nasal bajo, conductos nasales estrechos, todos ellos causados por una osificación endocondral defectuosa en el cartilago craneofacial y un cierre prematuro del centro de crecimiento en la esquelotogénesis craneomaxilofacial.¹¹ Debido a una enfermedad crítica en el sistema nervioso y orofacial, cualquier intervención debe implementarse antes del cierre de la sincondrosis.

HOMESTASIS Y REGULACIÓN ENTRE EL SISTEMA NERVIOSO Y LA MANDÍBULA

Efecto de los nervios sobre los maxilares

La estructura anatómica de la mandíbula es única: los nervios recorren los conductos óseos y envían ramas directamente a los tejidos circundantes. El nervio trigémino, el nervio craneal más grande, comprende las ramas oftálmica, maxilar y mandibular.⁵⁵ El nervio maxilar inerva el maxilar y el nervio alveolar inferior (IAN), que es la rama más grande del nervio mandibular, inerva la mandíbula.⁵⁶ Además de las ramas del nervio trigémino, el SNA también juega un papel importante en la fisiología y patología de la mandíbula.⁵⁷ Estudios experimentales con animales han demostrado que el complejo e intrincado mecanismo involucra varios nervios y factores bioactivos secretados dentro del microambiente.^{57,58} En particular, los nervios intraóseos regulan el metabolismo de la mandíbula a través de neurotransmisores, neuropéptidos, neurotrofinas y otras moléculas de señalización.^{59,60} Las fibras inmunorreactivas a la tirosina-hidroxilasa (TH-IR) y las fibras del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)-IR son fibras simpáticas. Las fibras TH-IR y VIP-IR secretan noradrenalina (NE) y VIP respectivamente. Las neuronas sensoriales secretan péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y sustancia P (SP), por lo que las fibras CGRP-IR y las fibras SP-IR son fibras sensoriales.⁶¹ La acumulación de diversos factores biológicos dentro del microambiente de los maxilares, junto con la presencia de sus receptores en las células del linaje osteogénico y osteoblástico,^{62–64} Proporciona evidencia convincente de homeostasis bilateral entre los nervios y la mandíbula (Tabla 2 y la Fig. 1).

Sistema nervioso autónomo. Los experimentos con animales muestran que el SNS afecta negativamente a la masa ósea,⁶⁵ Mientras que PSNS hace lo contrario.⁶⁶ Investigaciones anteriores indican que el aumento de la actividad del SNS provoca pérdida ósea.⁶⁷ El SNS promueve la resorción ósea a través de la NE liberada y los receptores β 2-adrenérgicos (β 2-AR) activos,⁶² así como el sistema del ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANKL)-osteoprotegerina (OPG).⁶⁸ El impacto del SNS en el hueso maxilar es más complicado de lo que se informó anteriormente. Tanto las fibras TH-IR como las fibras VIP-IR se distribuyen dentro del periostio mandibular y la pared alveolar, pero la distribución de las fibras TH-IR es más amplia e incluye la zona retromolar endóstica mandibular. NE y VIP son dos factores bioactivos que contribuyen a la diferenciación de los osteoclastos y la resorción ósea. Después de la simpatectomía, la cantidad de fibras TH-IR y fibras VIP-IR disminuye, mientras que la cantidad de fibras CGRP-IR aumenta.⁶¹ que se asocia con interacciones sensorio-simpáticas mediadas por factores neurotróficos.⁶⁹ La simpatectomía cambia la expresión de NGF y semaforina 3A (sema3a), lo que lleva al aumento de las fibras CGRP-IR.⁷⁰ Después de una ganglionectomía cervical superior en ratas hembras, la densidad mineral ósea aumentó significativamente.⁵⁷ Esto puede atribuirse a la inhibición del SNS, que disminuye la cantidad de osteoblastos y preosteoclastos que expresan RANKL en el periostio mandibular, facilitando así la osteogénesis.⁵ Las fibras nerviosas también inervan la ATM, y se ha descubierto que la señalización simpática activa está relacionada con la pérdida ósea durante la osteoartritis de la ATM, mientras que el uso de antagonistas de β 2-AR puede suprimir la resorción ósea subcondral y la función de los osteoclastos.⁷¹ Por lo tanto, el metabolismo de diferentes regiones de la mandíbula está modulado por las vías simpáticas.

Además, se ha investigado la relación entre el ANS y la respuesta inmune en el hueso alveolar.⁷² Se ha descubierto que la acetilcolina (un neurotransmisor secretado por el PSNS) y sus receptores se expresan en varias células no neuronales, incluidos los queratinocitos humanos,⁷³ fibroblastos, células T, células B y macrófagos.^{74,75} Los datos clínicos y los experimentos con animales revelan que la acetilcolina puede regular las células relacionadas con la inflamación activando el péptido nicotínico α 7, que promueve la actividad antiinflamatoria.^{75y} reduce la liberación de factores inflamatorios.^{76–78} De hecho, la activación del PSNS puede promover la osteoclastia.

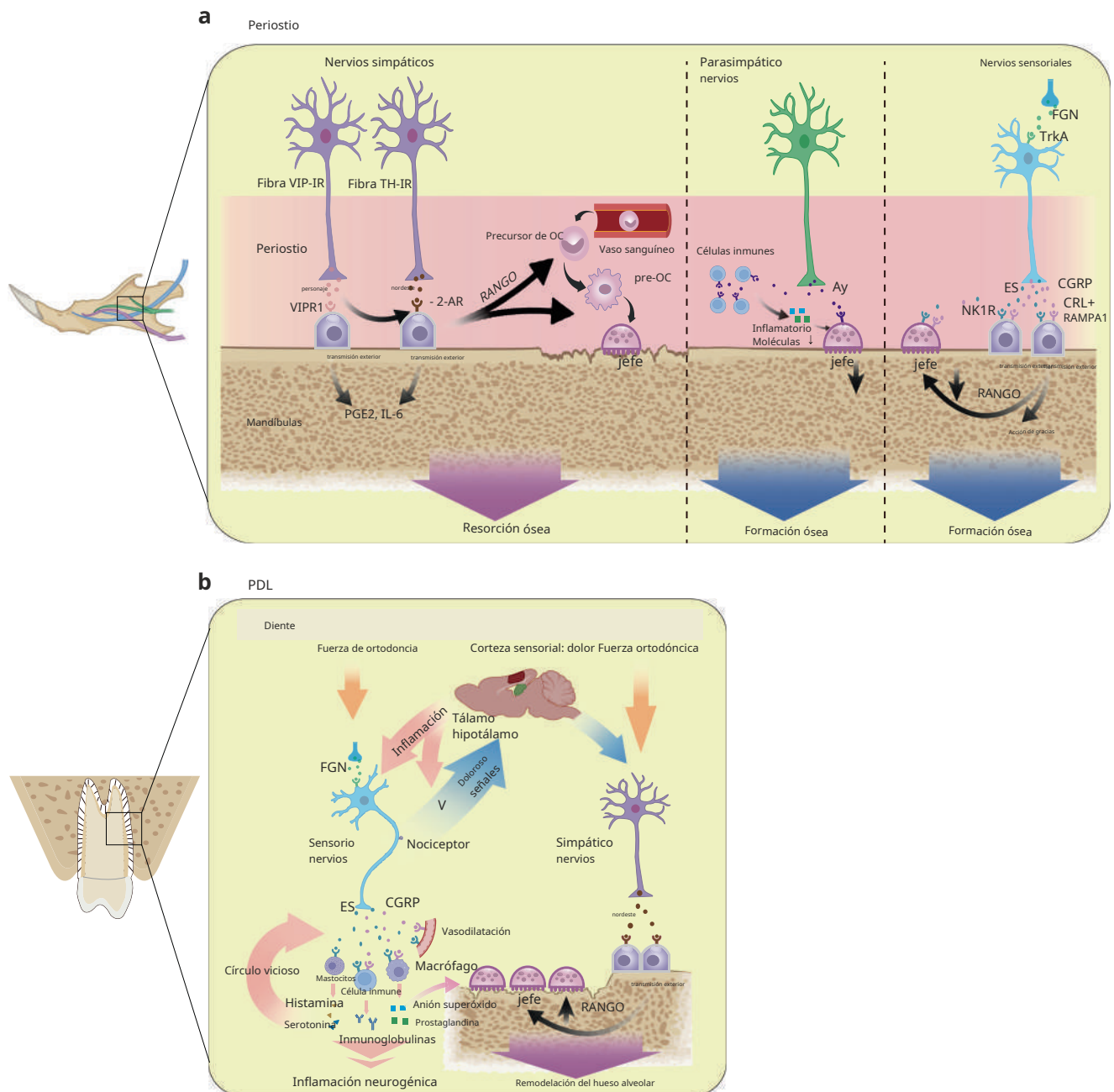


Figura 1 Efecto de los nervios sobre los maxilares. **a** Efecto del SNA y los nervios sensoriales en los maxilares. El VIP y el NE liberados por los nervios simpáticos pueden activar los receptores correspondientes y aumentar la regulación de RANKL en los huesos maxilares, y el RANKL contribuye a la maduración de los huesos maxilares. Todos ellos conducen a la resorción ósea. La Ach liberada por los nervios parasimpáticos puede contribuir a la actividad antiinflamatoria y a la apoptosis de los osteoclastos. El CGRP y el SP liberados por los nervios sensoriales disminuyen la regulación de RANKL y aumentan la regulación de OPG en los huesos maxilares, acelerando así la formación ósea. **b** El neurofeedback en el PDL bajo la inducción de fuerza ortodóncica. La fuerza ortodóncica desencadena nociceptores en fibras sensoriales, lo que lleva a una cascada inflamatoria mediada por CGRP y SP, así como al circuito neural activado del SNS sensorial-central. La fuerza ortodóncica también activa los nervios simpáticos y promueve la actividad osteoclástica. El neurofeedback influye en la remodelación ósea alveolar y el movimiento dentario. PGE 2 prostaglandina E2, IL-6 interleucina-6, Ach acetilcolina, NK1R receptor de neuroquinina 1, CRL+RAMP1 receptor de calcitonina similar al receptor+proteína modificadora de la actividad del receptor 1, V nervio trigémino

apoptosis para favorecer la acumulación de masa ósea.⁶⁶ Se ha descubierto que la activación eléctrica del nervio del seno carotídeo puede aliviar la pérdida ósea alveolar y la enfermedad periodontal en ratas. Este efecto puede atribuirse a la activación del PSNS y su respuesta antiinflamatoria al provocar el barorreflejo y el quimiorreflejo.⁷² Sin embargo, la investigación exhaustiva y exhaustiva que investiga la regulación del SNA en la mandíbula es relativamente escasa. Por lo tanto, se necesita una mayor exploración para comprender el efecto del SNA en la mandíbula y su mecanismo subyacente.

Nervios sensoriales. No se debe ignorar el papel de los nervios sensoriales en la regeneración ósea. A nivel micro, estos nervios promueven la recuperación ósea mediante la liberación de neuropéptidos, como CGRP y SP. Sus receptores se expresan en las células óseas.^{5,63,64} indicando una fuerte asociación entre el sistema nervioso y el metabolismo óseo en modelos animales. El CGRP es un mediador positivo para el modelado óseo, ya que suprime el número de osteoclastos regulando la relación OPG/RANKL. El CGRP también promueve la diferenciación osteogénica de las células madre PDL humanas para reparar las células madre de la rata.

defectos del hueso alveolar.⁷⁹ Sin embargo, el efecto de la SP parece ser contradictorio. Los estudios *in vitro* indican que la SP puede estimular la diferenciación y la función de los osteoblastos y osteoclastos.⁸⁰ *In vivo*, los estudios muestran que una combinación de SP y cemento de fosfato de calcio puede contribuir a la restauración de defectos óseos alveolares.⁸¹ Además, se ha descubierto que la SP acelera la formación de hueso durante la osteogénesis por distracción mandibular.⁸² Sin embargo, la SP puede inhibir la osteogénesis inducida por el lipopolisacárido de *Porphyromonas gingivalis*.⁶⁴ En general, el CGRP y la SP actúan sinérgicamente, ya que con frecuencia se localizan en las mismas fibras y sitios de defectos óseos y se liberan sinérgicamente. Después de la sección transversal del nervio craneal, la secreción de CGRP y SP disminuye.^{58,59} que reduce la relación OPG/RANKL y promueve la osteoclastogénesis. Por lo tanto, el nervio simpático o seccionado produce degradación del nervio sensitivo y destrucción del hueso mandibular. El factor de crecimiento nervioso (NGF), una neurotrofina clave liberada por los nervios simpáticos y sensitivos,^{83,84} Se ha descubierto que estimula la formación ósea al inducir la regeneración de los axones,⁸⁵ y en consecuencia, mejorar la densidad y calidad del hueso nuevo en un modelo de conejo de osteogénesis por distracción mandibular.⁸⁶ En conjunto, estos hallazgos indican que los nervios sensoriales desempeñan un papel importante en la formación y regeneración ósea (Fig. 1a).

Además de las vías clásicas de regulación neuronal, como las de los huesos de las extremidades, la remodelación de la mandíbula también está regulada por señales neuronales dentro del PDL.⁸⁷ El ligamento periodontal es el tejido blando que se encuentra entre los dientes y el hueso alveolar y es una estructura anatómica fundamental en el tratamiento de ortodoncia. Se ha informado que los fibroblastos y osteoblastos del ligamento periodontal pueden responder directamente a fuerzas mecánicas e iniciar la remodelación del hueso alveolar.^{88, 89} a través de la mecanotransducción^{90,91} y cascadas de señalización intracelular.^{92, 93} Además, el PDL está abundantemente provisto de fibras simpáticas, parasimpáticas y sensoriales.^{94,95} que contribuyen a la remodelación del hueso alveolar y al movimiento dentario. Como se mencionó anteriormente, las fibras simpáticas liberan NE y VIP para promover la resorción ósea, mientras que las fibras parasimpáticas secretan acetilcolina para inhibir la resorción ósea.⁶⁶ Las fibras sensoriales finamente mielinizadas y no mielinizadas expresan CGRP y SP para facilitar la osteogénesis.⁸⁷ Las fibras sensoriales del PDL contienen nociceptores,⁹⁶ que se desencadenan por la fuerza de ortodoncia, lo que resulta en la transmisión de señales dolorosas al cerebro.^{97–99} Este proceso activa una cascada inflamatoria en el núcleo espinal del trigémino.⁸⁷ Está mediada por la activación de neuronas y células inflamatorias,^{100,101} lo que conduce a un aumento en la secreción de NGF,¹⁰² CGRP,¹⁰³ ES¹⁰⁴ y diversas moléculas inflamatorias.⁸⁷ Además, el bucle neural activado del sistema nervioso central sensorial influye en el movimiento dentario durante la ortodoncia.¹⁰⁵ En resumen, el PDL es un sistema complejo y los nervios dentro de él juegan un papel fundamental en el movimiento dentario y la remodelación del hueso alveolar (Fig. 1b).

Regulación de los nervios de los maxilares

El estado de la mandíbula también puede afectar la distribución de los nervios.

Factores anatómicos. La presencia de dientes y del conducto intraóseo hace que el hueso maxilar sea único en comparación con otros huesos y también afecta la distribución de los nervios. El conducto mandibular es un conducto óseo compacto en el hueso esponjoso de la mandíbula. El conducto interóseo interno (IAN) recorre el conducto mandibular y envía ramas para controlar los dientes en lo que se conoce como ramas del conducto mandibular. La cantidad de estas ramas del conducto mandibular está determinada en gran medida por la cantidad de dientes y elementos de oclusión en la mandíbula humana.¹⁰⁶ Dado que la presencia de dientes ayuda a mantener la matriz ósea alveolar,¹⁰⁷ Cuando se pierden los dientes, las ramas nerviosas pueden desaparecer debido a la absorción del hueso alveolar.^{106,108}

Factores mecánicos. En realidad, los nervios pueden detectar y responder a señales mecánicas, que incluyen la rigidez del entorno y la presión/tracción ejercida sobre las neuronas por las células vecinas.¹⁰⁹ Esta última señal incluye la tensión del hueso maxilar y la fuerza ortodóncica de los dientes. Después de la osteogénesis por distracción mandibular, la

La elongación del IAN ocurre junto con la regeneración de la mandíbula en los perros.¹¹⁰ Además de la tracción en la mandíbula, la fuerza ortodóncica sobre los dientes también puede afectar la distribución de los nervios en el ligamento periodontal (LPD), que es un tejido conectivo fibroso especializado, y la pulpa dental, que está conectada al LPD a través de los túbulos dentinarios y el foramen apical. La pulpa dental y el LPD están ricamente provistos de fibras nerviosas sensoriales y simpáticas. También presentan inmunorreactividad al producto génico proteico 9.5 y al CGRP.^{95,111} Se ha demostrado que la reacción del PDL está directamente relacionada con la duración, el tipo, la dirección y la magnitud de la fuerza sobre los dientes.^{112,113} La fuerza de ortodoncia adecuada e intermitente no provocará daños permanentes en el PDL y la pulpa.¹¹⁴ La densidad de fibras nerviosas en la pulpa y el ligamento periodontal aumenta inicialmente y luego se recupera a medida que aumenta la duración de la fuerza. Sin embargo, una fuerza constante o excesiva puede provocar un daño irreversible del ligamento periodontal e incluso causar necrosis pulpar y reabsorción radicular.¹¹⁵ Las lesiones del nervio craneal inferior y la neuropatía relacionada son poco frecuentes durante el tratamiento de ortodoncia. Sin embargo, si las raíces de los molares o premolares están situadas en proximidad cercana al nervio craneal inferior, este puede resultar lesionado.¹¹⁶

Factores bioactivos. Los factores de señalización bioactivos secretados por las células del linaje óseo tienen el potencial de modular la actividad fisiológica de los nervios. Las células osteoblásticas expresan NGF y sema3a. El primero es una molécula atrayente de nervios involucrada en el mantenimiento y la plasticidad de las fibras nerviosas.¹¹⁷ y esta última es una molécula repulsiva que inhibe la brotación de la fibra.^{118,119} La red molecular se altera después de la simpatetomía y la consiguiente pérdida de la expresión de VIP, lo que provoca cambios en la expresión de NGF y sema3a en la mandíbula de rata. Como resultado, las fibras CGRP-positivas invaden la capa osteogénica debido a la disminución de pro NGF y sema3a, y las fibras CGRP-positivas aumentan en la capa no osteogénica del periostio debido a un aumento del NGF maduro.⁷⁰

ENFERMEDADES NO RELACIONADAS CON EL DESARROLLO CAUSADAS POR LA REGULACIÓN RECÍPROCA ENTRE EL SISTEMA NERVIOSO Y EL SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO

Enfermedades craneofaciales causadas por enfermedades neurológicas Varios síntomas orales principales surgen de la disminución o pérdida de la función neurológica, como parálisis facial, espasmo facial, salivación y síndrome de Frey (Fig. 2).

Parálisis facial. La parálisis facial es una enfermedad neuroestomatológica típica que se divide en parálisis facial central y parálisis facial periférica. La parálisis facial es causada por una disfunción del nervio facial, lo que lleva a la limitación de la actividad de los músculos faciales inervados por el nervio.¹²⁰ Las lesiones de parálisis facial central se localizan entre la corteza cerebral y el núcleo del nervio facial. Las etiologías más comunes incluyen enfermedades cerebrovasculares, compresión tumoral intracraneal, traumatismo cerebral y displasia congénita del nervio facial.^{121–123} Los síntomas de la parálisis facial central se manifiestan en parálisis de los músculos faciales por debajo de la fisura palpebral opuesta, desaparición del surco nasolabial y retención de alimentos en el vestíbulo oral. La parálisis facial periférica es causada más comúnmente por etiologías extracraneales, incluidas las infecciones virales (especialmente el virus del herpes zóster),¹²⁴ Tumores malignos de la parótida, traumatismos e incluso viento frío.^{125,126} La parálisis de Bell es el tipo más frecuente de parálisis facial periférica.¹²⁷ Los síntomas de la parálisis de Bell incluyen parálisis de todos los músculos faciales del lado de la lesión, desaparición de las líneas de la frente, incapacidad para cerrar los párpados, flacidez de los ángulos de la boca e incluso cambios auditivos acompañantes e hipoguesia (Fig. 2a).

Espasmo facial. El espasmo facial se refiere a convulsiones o espasmos involuntarios.¹²⁹ de la mitad de los músculos faciales. Se clasifica como espasmo facial primario y secundario.¹³⁰ El espasmo facial primario surge de la desmielinización causada por tumores del ángulo pontino cerebeloso.¹³¹ y malformaciones vasculares que comprimen la raíz del nervio facial.^{132,133} Esta desmielinización altera el flujo normal de corrientes de acción a lo largo del

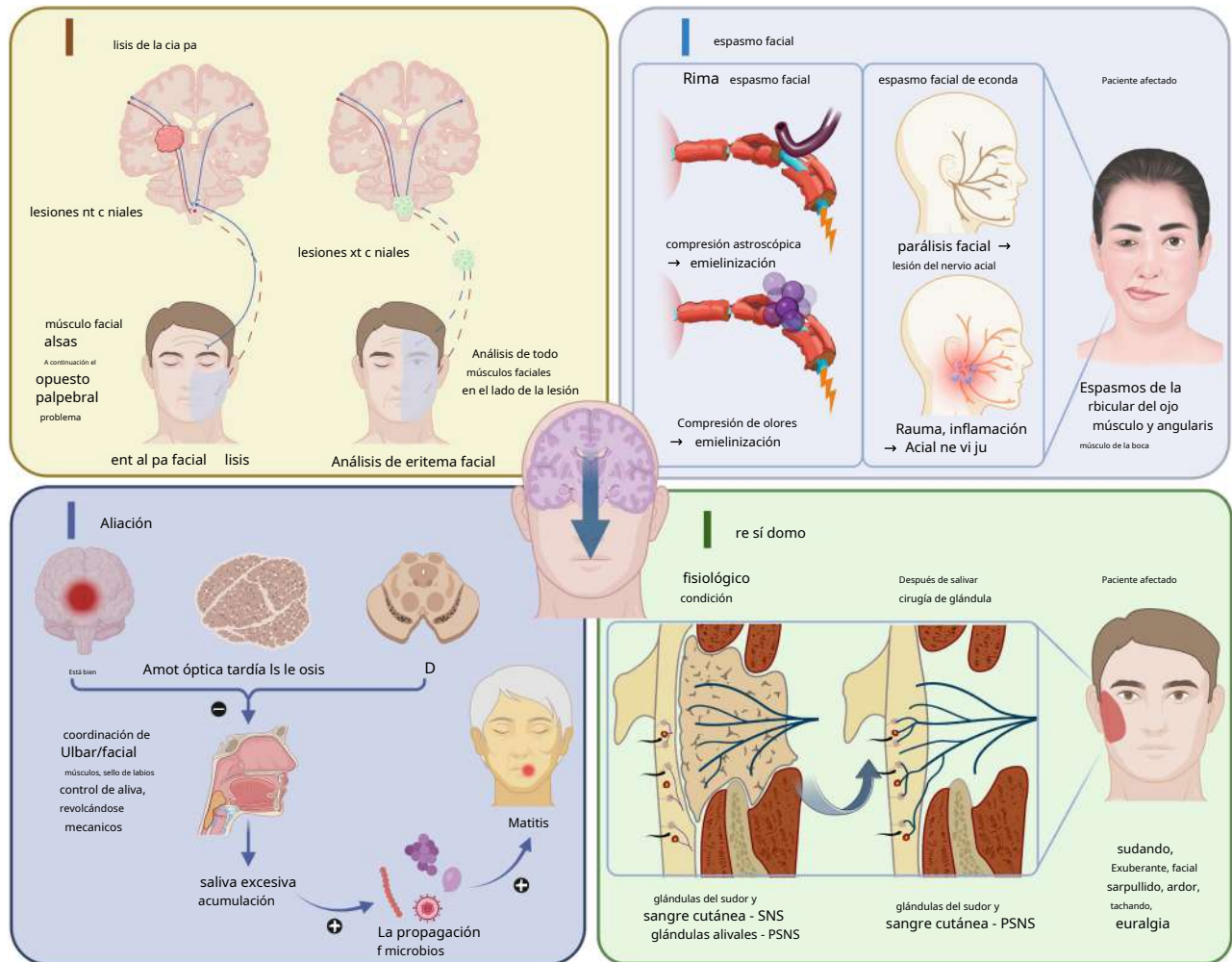


Figura 2 Enfermedades craneofaciales causadas por enfermedades neurológicas. a) Parálisis facial. Las lesiones localizadas entre la corteza cerebral y el núcleo del nervio facial producen parálisis facial central. Las lesiones extracraniales causan parálisis facial periférica. b) Espasmo facial. La desmielinización causa espasmo facial primario y la lesión del nervio facial puede dar lugar a espasmo facial secundario. c) Salivación. La debilidad o la mala coordinación de los músculos bulbares o faciales, como consecuencia de enfermedades neurológicas, pueden provocar salivación. d) Síndrome de Frey. Después de la cirugía de la glándula parótida, las fibras del sistema nervioso periférico pueden controlar las glándulas sudoríparas y los vasos sanguíneos de la piel, lo que provoca sudoración y enrojecimiento durante la masticación. Creado con BioRender.com

fibra nerviosa, lo que produce sobreexcitación del nervio facial y espasmo facial posterior.¹³⁴ El espasmo facial secundario es causado por una lesión del nervio facial debido a parálisis facial, trauma, inflamación y otros factores.¹³⁰ Los espasmos generalmente comienzan en el músculo orbicular de los ojos y se extienden gradualmente a otros músculos de expresión facial del lado afectado.¹³⁵ Y la contracción del músculo angularis oris es el síntoma más destacado (Fig. 2b).^{129,136}

Salivación. La saliva es secretada por las glándulas salivales, que son estimuladas por el sistema nervioso periférico, pero la contracción del músculo liso del conducto salival está controlada por el sistema nervioso simpático. Por lo tanto, las lesiones neurológicas pueden causar una secreción salival anormal. La etiología de la salivación puede estar relacionada con la debilidad o la mala coordinación de los músculos bulbares o faciales, lo que provoca un mal sellado de los labios, un control ineficaz de la saliva y una alteración de la mecánica de la deglución.¹³⁷ Por lo tanto, afecciones neurológicas como accidentes cerebrovasculares, enfermedades neuromusculares como la esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la atrofia multisistémica y la parálisis cerebral pueden causar salivación.²² La acumulación excesiva de saliva en las comisuras de la boca conduce a una rápida propagación de microbios como *Candida albicans*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp y herpesvirus, lo que da lugar a enfermedades de la mucosa oral, como estomatitis candidiásica, estomatitis cocal y estomatitis herpética (Fig. 2d).^{138–140}

Síndrome de Frey. Las glándulas salivales reciben señales del SNS, mientras que las glándulas sudoríparas y los vasos sanguíneos cutáneos están regulados por el SNS.¹⁴¹ Fisiológicamente, la secreción de saliva y la sudoración son dos procesos separados. La glándula salival secreta saliva en respuesta a la estimulación masticatoria, mientras que no hay cambios significativos en el estado de la piel. Sin embargo, después de la cirugía de la glándula parótida, las fibras PSNS pueden controlar las glándulas sudoríparas desnervadas y los vasos sanguíneos de la piel.¹⁴² Por lo tanto, la masticación puede provocar no solo secreción de saliva de otras glándulas salivales, sino también sudoración y enrojecimiento en la zona preauricular debido al aumento de la actividad del sistema nervioso periférico. Este fenómeno se conoce como síndrome de Frey.¹⁴³ que se caracteriza por sudoración y enrojecimiento en respuesta a la masticación o un estímulo salival.¹⁴⁴ De hecho, es un síntoma común después de la cirugía de las glándulas salivales.¹⁴⁵ Y otros síntomas incluyen sarpullido en la cara,¹⁴⁶ ardor, picazón, sudoración en la frente y el cuero cabelludo.¹⁴⁷ y neuralgia (Fig. 2d).¹⁴⁴

Enfermedades neurológicas causadas por un sistema estomatognático aberrante

Si bien las anomalías del sistema estomatognático pueden no ser la causa principal de las enfermedades neurológicas, es importante considerar los posibles vínculos entre ellas. Los síntomas o enfermedades craneofaciales, como la infección oral, el carcinoma escamocelular de la cavidad oral, la maloclusión y el síndrome de Sjögren (SS), pueden desempeñar un papel en el desarrollo de enfermedades neurológicas.

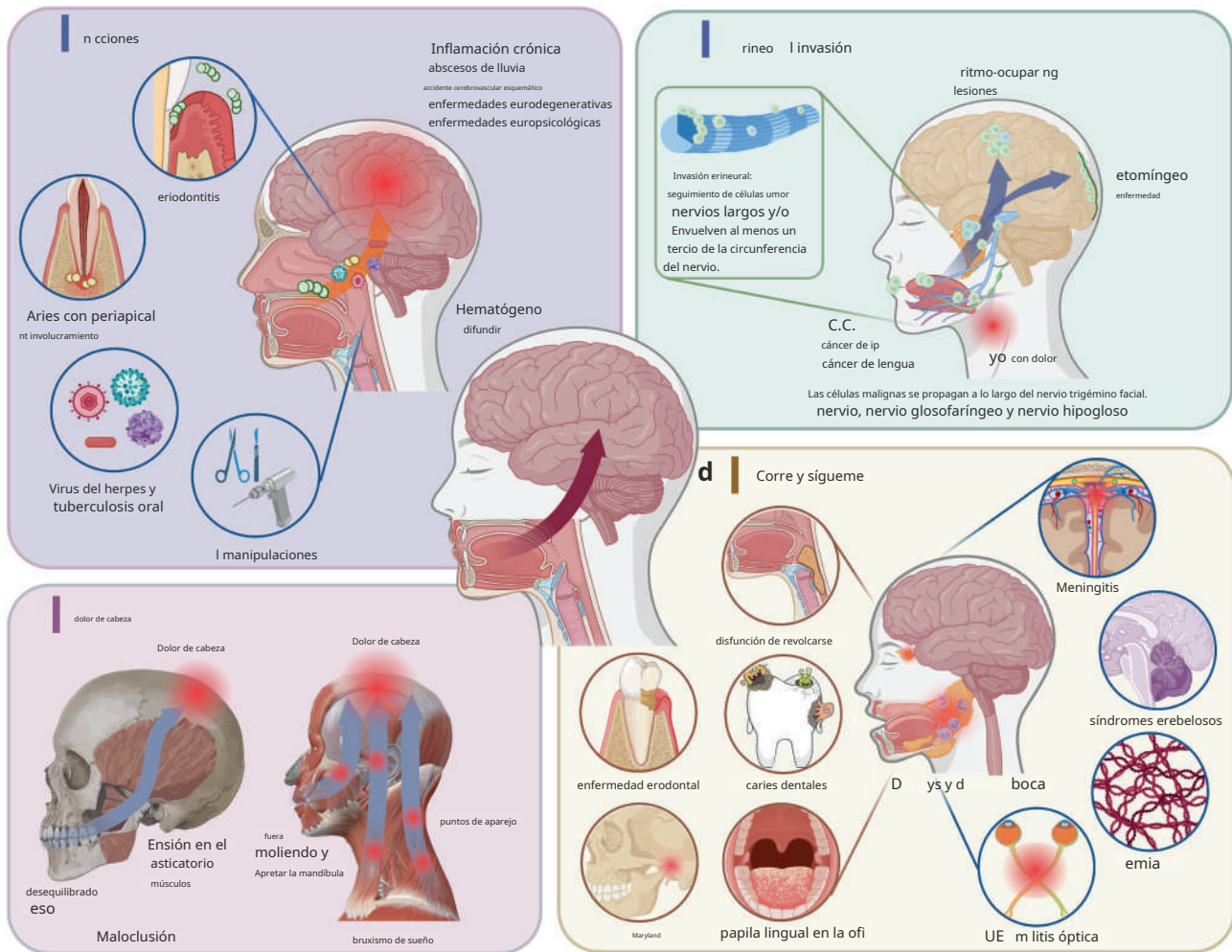


Figura 3 Enfermedades neurológicas causadas por un sistema estomatognático aberrante. **a** Relación entre la infección oral y la infección del sistema nervioso central. Los microbios orales pueden invadir fácilmente el cerebro por vía hematogénica. **b** Invasión perineural resultante de tumores en la región oral y maxilofacial. **c** Dolor de cabeza causado por maloclusión y bruxismo del sueño. **d** Síndrome de Sjögren. Células mononucleares y linfocitos invaden las glándulas lagrimales y salivales. Creado con BioRender.com

Una comprensión integral de estos vínculos puede ayudar en la prevención y el tratamiento tempranos de estas enfermedades neurológicas (Fig. 3).

El vínculo entre la infección oral y la infección del SNC. La presencia de abundante microflora en la cavidad bucal,¹⁴⁸ La proximidad anatómica del cerebro y la región maxilofacial hace que el sistema nervioso central sea susceptible a las infecciones. En analogía con el “eje intestino-cerebro”, el concepto propuesto de eje cerebro-oral sugiere la profunda influencia del microbioma oral en el cerebro.^{23,149} La diseminación hematogénica es el modo predominante de diseminación intracraneal y la caries con afectación periapical y la periodontitis son los factores desencadenantes más frecuentemente.¹⁵⁰ Además, otras infecciones orales y maxilofaciales específicas, incluido el herpes simple,¹⁵¹ herpes zóster, enfermedad mano-pie-boca,¹⁵² tuberculosis oral,¹⁵¹ También invaden el sistema nervioso central a lo largo de los nervios periféricos o la barrera hematoencefálica, causando dolor, meningitis o infección intracraneal. Cabe destacar que incluso las manipulaciones bucales, como los tratamientos endodóncicos, las extracciones dentales, la cirugía bucal y el simple cepillado de dientes, pueden causar una infección aguda o crónica.¹⁵³ Cuando los patógenos orales se propagan a través del sistema sanguíneo o las fibras nerviosas hasta el cerebro, pueden producirse consecuencias graves, como inflamación crónica, abscesos cerebrales,¹⁵⁰ accidente cerebrovascular isquémico,¹⁵⁴ enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuropsicológicas,¹⁵⁵ e incluso la mortalidad. Por ejemplo, *Porphyromonas gingivalis*, un patógeno fundamental en la gingivitis y la periodontitis, puede alterar la barrera hematoencefálica a través de la inflamación,

que es un rasgo característico de la enfermedad de los vasos pequeños cerebrales,¹⁵⁴ aumentando así el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico agudo (Fig. 3a).

Invasión perineural resultante de tumores en la región oral y maxilofacial. Ciertos tipos de tumores orales, como el ACC y el OSCC, pueden invadir los nervios y provocar PNI, que se caracteriza por el desplazamiento de células tumorales a lo largo de los nervios y/o envolviendo al menos un tercio de la circunferencia del nervio.¹⁵⁶ Además, el ACC es uno de los tumores de las glándulas salivales más comunes, en particular en las glándulas salivales pequeñas del paladar y la glándula parótida. Debido a su alta propensión a propagarse a lo largo de los nervios, el ACC es capaz de causar PNI en la región de la cabeza y el cuello.¹⁵⁷ La invasión del nervio facial causada por el ACC provoca parálisis facial, mientras que la invasión del nervio trigémino provoca dolor facial. Además, la invasión del nervio glossofaríngeo y del nervio hipogloso puede provocar entumecimiento y trastornos del movimiento de la lengua.²⁴

El sexto tumor maligno más común, el CCE, puede infiltrarse en el SNC a través de los nervios facial y trigémino, lo que lleva al desarrollo de lesiones ocupantes de espacio intracraneal.²⁴ y enfermedad leptomeníngea.¹⁵⁸ Aunque la PNI en el carcinoma del labio es poco frecuente, las células malignas pueden desplazarse a lo largo del IAN hasta el tronco encefálico, lo que da lugar a carcinomatosis leptomeníngea.¹⁵⁸ Además, la PNI aparece en las etapas avanzadas del cáncer de lengua.¹⁵⁹ Los pacientes pueden sentir dolor de oído, dolor de garganta y dolor en otras áreas involucradas en

PNI.¹⁶⁰Aunque todavía no se comprenden sus mecanismos, se ha demostrado que la PNI está relacionada con un riesgo elevado de recurrencia, transferencia regional, metástasis a distancia y un peor pronóstico en general (Fig.3b).¹⁶¹

Sistema estomatognático aberrante y cefalea.El dolor de cabeza es una afección frecuente que puede ser causada por diversos factores.¹⁶² Algunos estudios han demostrado que la maloclusión y el bruxismo del sueño pueden contribuir al desarrollo del dolor de cabeza.¹⁶³Entre los diferentes tipos de maloclusión, la sobremordida, la mordida cruzada posterior, la mordida cruzada lingual y el apiñamiento inferior se han identificado como factores de riesgo potenciales para dolores de cabeza de tipo tensional en niños y adolescentes.^{162,164}El mecanismo subyacente puede estar relacionado con la mordida desequilibrada, que puede provocar tensión en los músculos masticatorios.^{165,166}y posteriormente desencadenar dolor de cabeza.^{167,168}El bruxismo del sueño, que se caracteriza por el rechinar de los dientes y apretar la mandíbula durante el sueño,¹⁶⁹También se ha asociado con dolor de cabeza.¹⁶³Esta asociación puede deberse al desarrollo de puntos gatillo en la cabeza y el cuello,¹⁷⁰que son zonas hiperalgésicas que pueden inducir dolor de cabeza (Fig.3do).¹⁷¹

Síndrome de Sjögren.Aunque el sistema oral y maxilofacial anormal en el SS no es la causa directa de la neuropatía, los síntomas neurológicos y orales a menudo coexisten en el SS.¹⁷²El SS es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada por la infiltración linfocítica mononuclear en las glándulas lagrimales y salivales.^{172,173} lo que provoca sequedad en los ojos y la boca. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes pueden experimentar diversos síntomas bucales, como disfunción de la deglución, mal olor bucal, caries desenfrenada, enfermedad periodontal, atrofia de la papila lingual, dolor en la lengua, hinchazón de las glándulas salivales o paperas y mala retención de la dentadura.¹⁷⁴Además, los trastornos miofuncionales orofaciales y los trastornos temporomandibulares (TTM) son comunes entre los pacientes con SS,¹⁷⁵con síntomas principales que incluyen dolor orofacial y limitación de la función mandibular.¹⁷⁶Además de las regiones orofaciales, en el SS se afecta el sistema nervioso, con lesiones del SNC como meningitis aséptica,¹⁷⁷síndromes cerebelosos¹⁷⁸y neuromielitis óptica y otras, así como neuropatía periférica, incluida la neuropatía sensorial, neuropatías sensoriomotoras y neuropatías craneales.¹⁷²El SS puede incluso aumentar el riesgo de EP y demencia.¹⁷⁹y depresión (Fig.3d).¹⁸⁰

Efectos de interacción de las enfermedades neurológicas y las enfermedades craneofaciales

La patogenia de algunas enfermedades crónicas es sumamente compleja, lo que dificulta la identificación de factores desencadenantes definitivos. De hecho, en algunos casos, las enfermedades pueden promoverse mutuamente durante sus distintas etapas. En consecuencia, esta sección tiene como objetivo exponer las asociaciones bidireccionales plausibles entre estas enfermedades (Fig.4).

Trastornos neurodegenerativos.La EA es el trastorno neurodegenerativo más común y su característica clínica se manifiesta a menudo como un deterioro cognitivo progresivo.¹⁸¹Se ha discutido ampliamente que la periodontitis es un factor de riesgo para la EA.^{182,183} Las proteínas bacterianas y el ADN de los patógenos periodontales pueden provocar daño neuronal y deterioro cognitivo.¹⁸⁴Por el contrario, la gravedad de las enfermedades bucales está relacionada positivamente con la EA.¹⁸⁵ Debido a que los pacientes en la etapa avanzada de la EA pierden capacidades intelectuales y sociales, así como la capacidad de mantener prácticas adecuadas de higiene bucal, lo que conduce a lesiones bucales como caries,¹⁸⁶ periodontitis,¹⁸⁷estomatitis,¹⁸⁸ulceraciones, queilitis angular, candidiasis^{189,190} y disfunción oral.¹⁹¹El segundo trastorno neurodegenerativo más común, la EP, se caracteriza por disfunción motora.¹⁹²La enfermedad periodontal inflamatoria también está relacionada con la morbilidad de la EP.¹⁹³El mecanismo patogénico puede involucrar neuroinflamación, que es una característica prevalente de varios trastornos neurodegenerativos.¹⁵⁵Debido a la disfunción autonómica, rigidez muscular, lentitud de movimiento y

temblor, los pacientes con EP son propensos a desarrollar enfermedades estomatognáticas y alteraciones motoras, como caries, periodontitis,¹⁹⁴ Disfunción de la ATM,¹⁹⁵y disfunciones orales (Fig.4a).^{196–198}

Trastornos psicológicos.Además de las enfermedades neurodegenerativas, existe una promoción mutua entre los trastornos psíquicos y las enfermedades estomatognáticas. Los factores psicológicos, el estrés emocional y la esquizofrenia pueden inducir diversas enfermedades bucales.¹⁹⁹como úlceras bucales, estomatitis migratoria, eritema polimorfo, pénfigo mucoso y periodontitis crónica.^{200–202}Entre estos factores psicológicos, se ha estudiado ampliamente la relación diádica entre depresión y enfermedad periodontal.²⁰³La depresión es un factor patogénico relevante para la periodontitis,²⁵y a su vez, las enfermedades bucales pueden exacerbar la progresión de la depresión (Fig.4b).

Trastornos temporomandibulares.Los trastornos temporomandibulares se asocian con el estado mental de un individuo. De hecho, el modelo biopsicosocial de los trastornos temporomandibulares se propuso hace mucho tiempo para describir cómo el sufrimiento psicológico,²⁰⁴El deterioro psicosocial y el trastorno del comportamiento son muy frecuentes entre los pacientes con TMD.^{205–207}El estrés y los afectos negativos se consideran factores de riesgo potencialmente importantes para el TMD.²⁰⁸ Pero el mecanismo específico no ha sido completamente aclarado, y puede referirse a una desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.²⁰⁹ y secreción aberrante de cortisol.²¹⁰Sin embargo, el efecto del TMD y el dolor asociado sobre el sistema nervioso es relativamente débil. Se ha descubierto que los pacientes con TMD doloroso tienen niveles salivales de NGF y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) más bajos en comparación con sujetos de control sanos.²¹¹FGN²¹²y BDNF²¹³ están relacionados con el deterioro psicológico, lo que refleja una posible conexión entre un estado mental anormal y el TMD. Y los pacientes que sufren TMD doloroso seguramente experimentan deterioro cognitivo autopercebido y síntomas depresivos más elevados.²¹⁴Además, se han observado alteraciones extensas en las estructuras cerebrales en personas que padecen dolor por TMD,²¹⁵ incluidas las modificaciones en el sistema trigémino-tálamo-cortical, los sistemas de dolor lateral y medial, la vía gris-rafe magno periacueductal y el sistema motor. Sin embargo, la relación entre estos neuropéptidos y el malestar psicológico es más complicada de lo que se pensaba anteriormente, y se requieren más investigaciones para comprender la intrincada interacción entre el TMD y el malestar psicológico (Fig.4do).

Dolor.El dolor oral y maxilofacial es un problema importante que desconcierta a muchos pacientes y afecta gravemente el movimiento de los músculos faciales y las rutinas diarias. Las estructuras sensibles al dolor en la región oral y maxilofacial se distribuyen en los nervios trigémino y glosofaríngeo intracraneales, y en la piel oral y maxilofacial extracraneal, el tejido subcutáneo, los músculos, la ATM, la pulpa dental y la mucosa oral.²¹⁶Por lo tanto, las enfermedades que estimulan las estructuras sensibles al dolor pueden causar dolor oral y maxilofacial. El dolor facial más común es la neuralgia del trigémino (NT), que se divide en NT primaria y segunda NT.²⁶La TN primaria generalmente es causada por compresión vascular con cambios morfológicos de la raíz del nervio trigémino.²¹⁷El segundo TN puede ser causado por un tumor intracraneal,²¹⁸como las del ángulo pontocerebeloso o la esclerosis múltiple, tumores malignos infiltrantes, traumatismos y enfermedades reumatológicas. Incluso las infecciones extracraneales pueden provocar NT, especialmente las infecciones odontogénicas, como las infecciones endodónticas y las infecciones o abscesos periodontales.²¹⁹La pulpitis aguda es una forma específica de inflamación dental que puede provocar un dolor agudo, intenso y espontáneo al comprimir el nervio afectado sin un drenaje oportuno. Los pacientes experimentan un dolor que se irradia a lo largo de la segunda o tercera rama del nervio trigémino hacia la cabeza, la oreja, la cara y la región temporal ipsilaterales.²²⁰

A menudo conduce a una neuralgia del trigémino secundaria. Además, la infección por herpes zóster puede afectar el ganglio trigémino y desencadenar una neuralgia del trigémino secundaria.²¹⁹La patología subyacente tanto de la TN primaria como de la TN secundaria es ampliamente aceptada como desmielinización,²¹⁸que desencadena impulsos

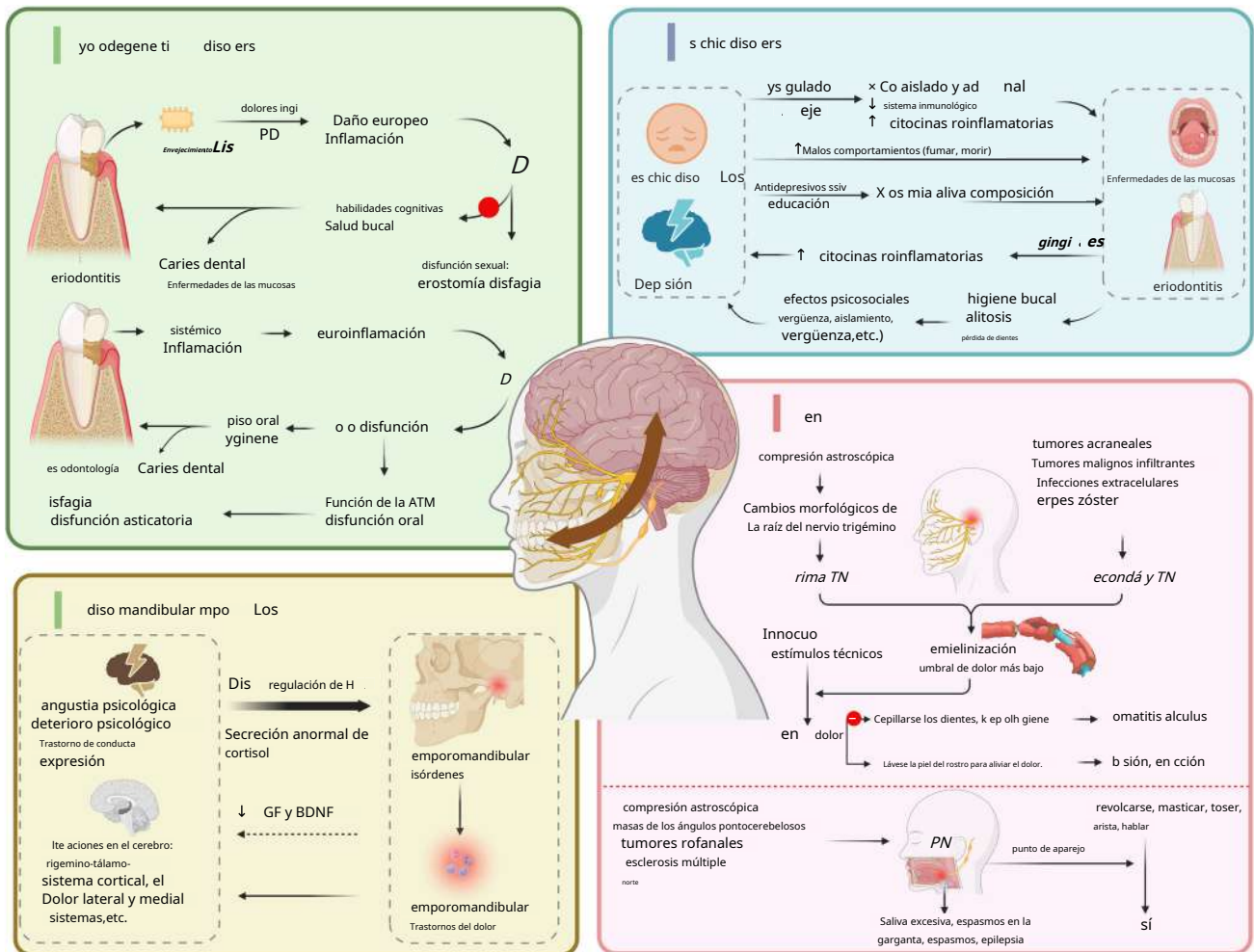


Figura 4 Efectos de interacción de enfermedades neurológicas y craneofaciales. a) Interacción entre trastornos neurodegenerativos y enfermedades estomatognáticas. La periodontitis favorece el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, que a su vez aumentan el riesgo de enfermedades estomatognáticas. b) Promoción mutua entre trastornos psíquicos y enfermedades estomatognáticas. d) La posible conexión entre el estado mental anormal y los trastornos temporomandibulares. d) La relación entre el dolor y los síntomas orales. La compresión vascular conduce a la neuralgia del trigémino primaria. La etiología de la neuralgia del trigémino secundaria es variada. No importa el tipo de neuralgia del trigémino, puede causar una serie de síntomas orales. P. gingivalis Porphyromonas gingivalis, Lipopolisacárido LPS, HPA hipotálamo-hipofisario-adrenal. Creado con BioRender.com

con postdescargas de alta frecuencia.^{221,222} Por lo tanto, estímulos mecánicos inocuos en el territorio trigémino, incluido el tacto ligero, el aire frío, el cepillado de los dientes y la alimentación, pueden desencadenar un dolor intenso.²¹⁷ Como resultado, los pacientes pueden evitar prácticas de higiene básicas, como lavarse la cara, cepillarse los dientes y sonreír, lo que lleva a una mala higiene facial y bucal acompañada de sarro y estomatitis. Además, durante la fase de ataque de dolor, los pacientes pueden frotarse vigorosamente la piel del rostro para aliviar el dolor, lo que lleva a una abrasión parcial y una infección secundaria.

La neuralgia del glossofaríngeo (NGF) es una afección relativamente rara que puede afectar tanto al sistema nervioso como a la estructura oral. Los pacientes con NGF experimentan dolor paroxístico en las amígdalas, la faringe, la base de la lengua y otras áreas. De manera similar a la NT, una de las lesiones reconocidas asociadas con la NGF es la compresión nerviosa por un vaso sanguíneo en la zona de entrada de la raíz del tronco encefálico.^{223,224} Además, la CPN también se ha relacionado con masas del ángulo pontocerebeloso, tumores orofaríngeos, esclerosis múltiple y TN.²²⁵⁻²²⁷ Además, la neuralgia del nervio gástrico tiene puntos gatillo que pueden provocar dolor, como tragar, masticar, toser, bostezar y hablar. Además de la neuralgia, pueden aparecer otros síntomas, como salivación excesiva, espasmos de garganta,²²⁸ espasmos y epilepsia (Fig. 4d).²²⁹

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En esta revisión se resume la conexión entre el desarrollo neurológico y el desarrollo craneofacial, destacando la intrincada comunicación cruzada entre los nervios y los maxilares, así como las enfermedades entre los dos sistemas. La investigación actual sobre la asociación entre el sistema nervioso y el sistema estomatognático es extensa e intrincada; sin embargo, también tiene limitaciones. Las causas subyacentes de las enfermedades congénitas en el sistema estomatognático, como el síndrome de Moebius, el síndrome de Parry-Romberg y el síndrome de Asperger, siguen sin estar claras. Además, no se ha establecido la conexión entre las deformidades faciales y otros trastornos del desarrollo neurológico; esta falta de comprensión provoca un manejo más complejo de la enfermedad y mayores costos, particularmente sin la ayuda de la detección genética. También hay una escasez de estudios que incorporen vías relacionadas con el sistema inmunológico y los canales de cationes en los nervios reguladores de la mandíbula. La investigación sobre la regulación del SNC en el maxilar también es inadecuada. A nivel molecular, hay una falta de estudios en profundidad sobre el efecto de la acetilcolina y la SP en el maxilar. En particular, la regulación de la SP en la mandíbula es desconcertante, ya que se han observado efectos opuestos de la SP en diferentes concentraciones. Curiosamente, incluso en la misma concentración probada, la SP ejerce diferentes efectos en la regulación de la mandíbula. El papel de la SP puede estar fuertemente

La exposición a la radiación depende del entorno específico, de la duración de la exposición y del estado de la mandíbula. Además, la interacción de las enfermedades neurológicas y craneofaciales complica aún más el problema, y los factores iniciales y el mecanismo específico siguen sin estar claros.

Por lo tanto, priorizar el desarrollo neurológico y las enfermedades neurológicas relacionadas con el sistema estomatognático es crucial para la prevención y el tratamiento oportunos de las enfermedades bucales. Es imperativo investigar la contribución de las mutaciones genéticas publicadas a las enfermedades congénitas en ambos sistemas y ampliar el alcance de la investigación sobre mutaciones genéticas. Tal trabajo mejoraría la eficiencia de la prevención y el tratamiento a través de la intervención embrionaria y la detección prenatal de displasia, así como la detección temprana y el diagnóstico de enfermedades refractarias, como la EA y la TN. Además, son necesarias más investigaciones para examinar los efectos de los factores bioactivos, como la acetilcolina y la SP, en la regulación de la adquisición y pérdida de los huesos maxilares. Además, vale la pena investigar las vías neuronales mediadas por el sistema inmunológico y los canales de cationes dentro de los huesos maxilares. Esto puede conducir al desarrollo de estrategias innovadoras para la ingeniería de tejidos neuroóseos.

Además, hemos descubierto que la relación entre estos dos sistemas es mucho más compleja de lo que se ha demostrado hasta ahora. Basándonos en las investigaciones existentes y en la evidente controversia, es evidente que el mecanismo de interacción entre el sistema nervioso y el sistema estomatognático merece una mayor investigación y abre potencialmente nuevas vías de investigación.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Este trabajo fue apoyado por el Programa Clave de Investigación y Desarrollo en la Provincia de Zhejiang (No. 2021C03059), los Fondos del Gobierno Central para Orientar el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología Local (No. 2023ZY1060) y la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (No. 81801011).

CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

YW y YL concibieron la idea presentada y redactaron el manuscrito. JM y JS editó el manuscrito y diseñó las figuras. TK y ZX revisaron críticamente el manuscrito.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Intereses en conflicto: Los autores declaran no tener intereses en conflicto.

REFERENCIAS

- Khan, MT, Verma, SK, Maheshwari, S., Zahid, SN y Chaudhary, PK Odontología neuromuscular: Enfermedades oclusales y postura. *J. Oral. Biol. Craneofacial. Res.* 3,146–150 (2013).
- Sandoval-Munoz, CP & Haidar, ZS Odontología Neuromuscular: el concepto de “diamante” del potencial de electroestimulación para condiciones estomatognáticas y bucodentales. *Cabeza. Cara Med*17,16 (2021).
- Wang, G., Song, Z., Wang, J. y Qiu, C. Neuroestomatología: una interdisciplina emergente que merece atención. *J. Universidad Médica de Chongqing*.46,858–862 (2021).
- Minoux, M. et al. La bivalencia genética en los dominios Polycomb regula la identidad posicional de la cresta neural craneal. *Ciencia*355,11 (2017).
- Bataille, C. et al. Diferentes vías simpáticas controlan el metabolismo de distintas envolturas óseas. *Hueso*50,1162–1172 (2012).
- Nowinski, WL Atlas 3D del cerebro, cabeza y cuello en 2953 piezas. *Neuroinformática*15,395–400 (2017).
- Shoja, MM et al. Anastomosis entre los nervios craneales inferiores y cervicales superiores: una revisión exhaustiva con posible importancia durante las operaciones de la base del cráneo y el cuello, Parte II: nervios glossofaríngeo, vago, accesorio e hipogloso y nervios espinales cervicales 1-4. *Anat. Clínica*27,131–144 (2014).
- Moss, ML Una introducción a la neurobiología del crecimiento orofacial. *Acta Biotheor.*21,236–259 (1972).
- Dierssen, M. Síndrome de Down: el cerebro en modo trisómico. *Revista Nacional de Neurociencias.* 13, 844–858 (2012).
- Messiaen, L. et al. Espectro clínico y mutacional del síndrome similar a la neurofibromatosis tipo 1. *JAMA Asociación Médica Jurídica y Ambulatoria*.302,2111–2118 (2009).
- Yamanaka, S. et al. El CNP circulatorio rescata la hipoplasia craneofacial en la acondroplasia. *J. Dent. Res.*96,1526–1534 (2017).
- Lv, X., Gao, F. y Cao, X. Interocepción esquelética en la homeostasis ósea y el dolor. *Metab. celular.*34,1914–1931 (2022).
- Cooper, RR Nervios en el hueso cortical. *Ciencia*160,327–328 (1968).
- Hohmann, EL, Elde, RP, Rysavy, JA, Einzig, S. y Gebhard, RL Inervación del periostio y el hueso mediante fibras nerviosas simpáticas vasoactivas que contienen péptidos intestinales. *Ciencia*232,868–871 (1986).
- Dimitri, P. y Rosen, C. El sistema nervioso central y el metabolismo óseo: una historia en evolución. *Calcif. Tejido Int.*100,476–485 (2017).
- Elefteriou, F. Impacto del sistema nervioso autónomo en el esqueleto. *Fisiología. Rev.*98,1083–1112 (2018).
- Wan, QQ et al. Comunicación cruzada entre el hueso y los nervios dentro del hueso. *Ciencias Adv.*8,24 (2021).
- Fristad, I. Inervación dental: funciones y plasticidad después de una lesión periférica. *Acta Odontol. Escand.*55,236–254 (1997).
- Kim, ST et al. Ubicación del canal mandibular y topografía de sus estructuras neurovasculares. *J. Cirugía Craneofacial.*20,936–939 (2009).
- Renzi, G., Carboni, A., Perugini, M., Giovannetti, F. y Becelli, R. Deterioro postraumático del nervio trigémino: un análisis prospectivo de los patrones de recuperación en una serie de 103 fracturas faciales consecutivas. *J. Cirugía Oral y Maxilofacial.*62,1341–1346 (2004).
- Tischfield, MA et al. Las mutaciones humanas de TUBB3 perturban la dinámica de los microtúbulos, las interacciones de la kinesina y la guía axonal. *Célula*140,74–87 (2010).
- Newall, AR, Orser, R. y Hunt, M. El control de las secreciones orales en la ELA bulbar/EMN. *Revista de Neurología.*139,43–44 (1996).
- Tonomura, S. et al. Hemorragia intracerebral y microhemorragias profundas asociadas con *Streptococcus mutans* cnm-positivo; un estudio de cohorte hospitalaria. *Representante científico*6,9 (2016).
- Liu, XH et al. Invasión perineural en el carcinoma adenoide quístico de las glándulas salivales: dónde estamos y hacia dónde debemos ir. *Front. Oncol.*10,10 (2020).
- Saletu, A. et al. Estudios clínicos y psicométricos controlados sobre la relación entre la periodontitis y el estado de ánimo depresivo. *J. Clin. Periodontología.*32,1219–1225 (2005).
- Harada, Y. et al. La catepsina E en los neutrófilos contribuye a la generación de dolor neuropático en la encefalomiелitis autoinmune experimental. *Dolor*160, 2050–2062 (2019).
- Labosky, PA y Kaestner, KH El factor de transcripción de hélice alada Hfh2 se expresa en la cresta neural y la médula espinal durante el desarrollo del ratón. *Desarrollo mecánico*76, 185–190 (1998).
- Southard-Smith, EM, Kos, L. y Pavan, WJ La mutación Sox10 altera el desarrollo de la cresta neural en el modelo de ratón DOM Hirschsprung. *Genética natural*18,60–64 (1998).
- Martik, ML y Bronner, ME Cabalgar sobre la cresta para conseguir una cabeza: evolución de la cresta neural en vertebrados. *Revista Nacional de Neurociencias.*22,616–626 (2021).
- Chai, Y. et al. Destino de la cresta neural craneal de los mamíferos durante la morfogénesis dentaria y mandibular. *Desarrollo*127,1671–1679 (2000).
- Kulesa, PM, Bailey, CM, Kasemeier-Kulesa, JC y McLennan, R. Migración de la cresta neural craneal: nuevas reglas para un viejo camino. *Desarrollo Biológico.*344,543–554 (2010).
- Gong, SG Cresta neural craneal: comportamiento de células migratorias y redes reguladoras. *Res. Célula Exp.*325,90–95 (2014).
- AlSarheed, M. Un estudio comparativo de la salud bucal entre niños con trisomía 21 que viven en Riad, Arabia Saudita: Parte 1 caries, maloclusión, trauma. *Arabia Saudita. Dent. J.* 27,220–223 (2015).
- Hanookai, D., Nowzari, H., Contreras, A., Morrison, JL y Slots, J. Herpesvirus y bacterias periodontopáticas en la periodontitis por trisomía 21. *J. Periodontología.* 71, 376–384 (2000).
- Díaz-Quevedo, AA, Castillo-Quipe, HML, Atoche-Socola, KJ y Arriola-Guillén, LE Evaluación de las características craneofaciales y orales de individuos con síndrome de Down: una revisión de la literatura. *J. Stomatol Cirugía Oral y Maxilofacial.*122,583–587 (2021).
- Suri, S., Tompson, BD y Atenafu, E. Prevalencia y patrones de agenesia de dientes permanentes en el síndrome de Down y su asociación con la morfología craneofacial. *Ángulo Ortodoncia.*81,260–269 (2011).
- Cuoghi, OA et al. Prevalencia de anomalías dentales en la dentición permanente de individuos brasileños con síndrome de Down. *Abierto Dent. J.*10,469–473 (2016).
- Nuernberg, MAA et al. Estado periodontal de individuos con síndrome de Down: influencia sociodemográfica, conductual y de percepción familiar. *J. Intelecto. Discapacidad. Res.*63,1181–1192 (2019).
- Lugovido-Mihido, L., Filipinasdo, K., Crnarido, I., Situm, M. y Duvandoido, T. Diagnóstico diferencial de la queilitis: ¿cómo clasificar la queilitis? *Acta Clin. Croata.*57,342–351 (2018).
- Lott, IT & Head, E. Demencia en el síndrome de Down: perspectivas únicas para la investigación de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Nacional de Neurología.*15,135–147 (2019).
- Ulualp, S. Resultados de la reducción de la base de la lengua y la amigdalectomía lingual para la apnea obstructiva del sueño pediátrica residual después de la adenoamigdalectomía. *Int Arch. Otorrinolaringología.*23,e415–e421 (2019).

42. Lammert, M., Friedman, JM, Kluwe, L. y Mautner, VF Prevalencia de neurofibromatosis 1 en niños alemanes matriculados en la escuela primaria. *Arq. Dermatol.* 141,71–74 (2005).
43. Rasmussen, SA y Friedman, JM Gen NF1 y neurofibromatosis 1. *Am. J. Epidemiol.* 151,33–40 (2000).
44. Singhal, D. et al. Neurofibromatosis craneofacial: tratamiento de la deformidad del tercio medio facial. *J. Cráneo MaxilloFac. Surg.* 42,595–600 (2014).
45. Cunha, KSG, Barboza, EP, Dias, EP y Oliveira, FM Neurofibromatosis tipo I con manifestación periodontal. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Hno. Dent. J.* 196,457–460 (2004).
46. Ruggieri, M. et al. Forma inusual de granuloma recurrente de células gigantes de la mandíbula y las extremidades inferiores en un paciente con neurofibromatosis tipo 1. *Oral. Cirugía. Oral. Medicina. Oral. Patología. Oral. Radiología. Endodoncia.* 87,67–72 (1999).
47. Friedrich, RE, Giese, M., Schmelzle, R., Mautner, VF y Scheuer, HA Malformaciones mandibulares más desplazamiento y aberraciones numéricas de los dientes en la neurofibromatosis tipo 1: un análisis descriptivo de 48 pacientes basado en radiografías panorámicas y hallazgos orales. *J. Cráneo MaxilloFac. Surg.* 31,1–9 (2003).
48. Asgary, S. & Aminzadeh, N. Agrandamiento gingival unilateral en pacientes con neurofibromatosis tipo I. *Denticadora del estado de Nueva York.* J.78,50–53 (2014).
49. Bongiorno, MR, Pistone, G. y Arico, M. Manifestaciones de la lengua en la neurofibromatosis tipo 1. *Oral. Dis.* 12,125–129 (2006).
50. Curtin, JP y McCarthy, SW Engrosamiento fibroso perineural dentro de la pulpa dental en la neurofibromatosis tipo 1: informe de un caso. *Oral. Cirugía. Oral. Medicina. Oral. Patología. Oral. Radiología. Endodoncia.* 84,400–403 (1997).
51. Takano, T. et al. El efecto de la hormona paratiroidea (1–34) sobre el nivel de AMP cíclico, la actividad de la ornitina descarboxilasa y la síntesis de glicosaminoglicanos de condrocitos del cartilago condilar mandibular, el cartilago del tabique nasal y la sincondrosis esfenoccipital en cultivo. *J. Dent. Res.* 66,84–87 (1987).
52. Cohen, MM Jr Displasias esqueléticas de miembros cortos y craneosinostosis: ¿qué tienen en común? *Pediatr. Radiol.* 27,442–446 (1997).
53. Shiang, R. et al. Las mutaciones en el dominio transmembrana de FGFR3 causan la forma genética más común de enanismo, la acondroplasia. *Célula* 78,335–342 (1994).
54. Matsushita, T. et al. FGFR3 promueve el cierre de la sincondrosis y la fusión de los centros de osificación a través de la vía MAPK. *Hum. Mol. Genética.* 18,227–240 (2009).
55. Buchner, K. et al. El estímulo trigémino con mentol enmascara el sabor amargo desagradable del edulcorante artificial acesulfamo-K. *Alimentos* 11,12 (2022).
56. Blanton, PL y Jeske, AH La clave para una anestesia local profunda: la neuroanatomía. *Abogado asociado de odontología* 134,753–760 (2003).
57. Ladizesky, MG, Cutrera, RA, Boggio, V., Mautalen, C. y Cardinali, DP Efecto de la ganglionectomía cervical superior unilateral sobre el contenido mineral óseo y la densidad de la mandíbula de rata. *J. Auton. Nerv. Sist.* 78,113–116 (2000).
58. Wu, QQ, Yang, B., Cao, C., Guang, MK y Gong, P. Impacto dependiente de la edad de la transección del nervio alveolar inferior en el metabolismo óseo mandibular y los mecanismos subyacentes. *Revista de Química Orgánica.* 47,579–586 (2016).
59. Yu, XJ et al. Expresión de neuropéptidos y factores relacionados con la remodelación ósea durante la regeneración del tejido periodontal en ratas desnervadas. *Revista de Química Orgánica.* 46, 195–203 (2015).
60. Wang, L. et al. El factor de crecimiento nervioso aplicado localmente mejora la consolidación ósea en un modelo de conejo de osteogénesis por distracción mandibular. *Res. J. Ortopédica.* 24, 2238–2245 (2006).
61. Cherruau, M., Morvan, FO, Schirar, A. y Saffar, JL Cambios inducidos por simpatectomía química en las fibras inmunorreactivas a TH, VIP y CGRP en el periostio de la mandíbula de rata: influencia en la resorción ósea. *J. Célula. Fisiol.* 194, 341–348 (2003).
62. Takeda, S. et al. La leptina regula la formación ósea a través del sistema nervioso simpático. *Célula* 111,305–317 (2002).
63. Li, Y. et al. El magnesio biodegradable combinado con osteogénesis por distracción estimula sinérgicamente la regeneración del tejido óseo a través del eje de señalización CGRP-FAK-VEGF. *Biomateriales* 275,14 (2021).
64. Azuma, H., Kido, J., Ikeda, D., Kataoka, M. y Nagata, T. La sustancia P mejora la inhibición de la diferenciación de células osteoblásticas inducida por el lipopolisacárido de *Porphyromonas gingivalis*. *J. Periodontología.* 75,974–981 (2004).
65. Eleftheriou, F., Campbell, P. y Ma, Y. Control de la remodelación ósea por el sistema nervioso simpático periférico. *Calcif. Tejido Int.* 94,140–151 (2014).
66. Eimar, H., Tamimi, I., Murshed, M. y Tamimi, F. Regulación colinérgica del hueso. *J. Músculoesquelético. Interacción neuronal.* 13,124–132 (2013).
67. Bajayo, A. et al. La innervación parasimpática esquelética comunica señales centrales de IL-1 que regulan la acumulación de masa ósea. *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos* 109, 15455–15460 (2012).
68. Khosla, S. Minirevisión: el sistema OPG/RANKL/RANK. *Endocrinología* 142, 5050–5055 (2001).
69. Kessler, JA, Bell, WO y Black, IB Interacciones entre la innervación simpática y sensorial del iris. *Revista de Neurología.* 3,1301–1307 (1983).
70. Mauprivez, C. et al. El metabolismo del periostio y la posición de las fibras nerviosas dependen de las interacciones entre los osteoblastos y la innervación periférica en la mandíbula de rata. *Más uno* 10, e0140848 (2015).
71. Jiao, K. et al. La transducción de señales β 2-adrenérgicas juega un papel perjudicial en la pérdida ósea subcondral de la articulación temporomandibular en la osteoartritis. *Representante científico* 5, <https://doi.org/10.1038/srep12593> (2015).
72. Ribeiro, AB et al. La estimulación del nervio del seno carotídeo atenúa la pérdida ósea alveolar y la inflamación en la periodontitis experimental. *Representante científico* 10,11 (2020).
73. Arredondo, J. et al. Los receptores muscarínicos de acetilcolina que regulan la progresión del ciclo celular se expresan en los queratinocitos gingivales humanos. *J. Periodontal. Res.* 38,79–89 (2003).
74. Nguyen, VT et al. Acetiltransferasa de colina, acetilcolinesterasa y receptores nicotínicos de acetilcolina de los epitelios gingivales y esofágicos humanos. *J. Dent. Res.* 79,939–949 (2000).
75. Zohair, N., Lappin, DF y Nile, CJ Acetilcolina y el receptor nicotínico alfa 7: ¿un objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de la enfermedad periodontal? *Res. Inflamm.* 61,915–926 (2012).
76. Ordoñez-Montanes, J. et al. La regulación de los procesos inmunológicos por las neuronas periféricas en la homeostasis y la enfermedad. *Tendencias Inmunol.* 36,578–604 (2015).
77. Procaccini, C., Pucino, V., De Rosa, V., Marone, G. y Matarese, G. Redes neuroendocrinas que controlan el sistema inmunológico en la salud y la enfermedad. *Fronte Immunol.* 5, 143 (2014).
78. Li, CH y Amar, S. Análisis morfométrico, histomorfométrico y microtomográfico computarizado de lesiones inflamatorias periodontales en un modelo murino. *J. Periodontología.* 78,1120–1128 (2007).
79. Yang, Y., Zhang, B., Yang, YF, Peng, BB y Ye, R. Las vesículas extracelulares derivadas de células madre derivadas de tejido adiposo humano que contienen PLGA aceleran la reparación de defectos óseos alveolares mediante la transferencia de CGRP. *Oxidación. Med. Célula. Longev.* 2022,14 (2022).
80. Wang, LP et al. La sustancia P estimula la actividad osteogénica de las células del estroma de la médula ósea, la diferenciación de los osteoclastos y la actividad de resorción in vitro. *Hueso* 45, 309–320 (2009).
81. Wang, TJ et al. Incorporación de sustancia P en cemento de fosfato de calcio para la restauración de defectos óseos alveolares dentales. *Maestría en Ciencias en Ingeniería. Maestría en Biología y Apl.* 69, 546–553 (2016).
82. Zhang, YB et al. La inyección local de sustancia P aumenta la formación ósea durante la osteogénesis por distracción mandibular en ratas. *Br. J. Cirugía Oral y Maxilofacial.* 52, 697–702 (2014).
83. Levi-Montalcini, R. El factor de crecimiento nervioso 35 años después. *Ciencia* 237, 1154–1162 (1987).
84. Wang, L. et al. Factor de crecimiento nervioso y tirosina quinasa A en el carcinoma adenoides quístico salival humano: patrones de expresión y efectos sobre el comportamiento invasivo in vitro. *J. Cirugía Oral y Maxilofacial.* 64,636–641 (2006).
85. Eppley, BL, Snyders, RV, Winkelmann, TM y Roufa, DG Eficacia del factor de crecimiento nervioso en la regeneración del nervio mandibular: un informe preliminar. *J. Cirugía Oral y Maxilofacial.* 49,61–68 (1991).
86. Sicard, L. et al. Fenotipo dental en el síndrome de Crouzon: un estudio radiográfico controlado en 22 pacientes. *Arq. Oral. Biol.* 131,105253 (2021).
87. Kyrkanides, S., Huang, H. y Faber, RD Regulación neurológica y movimiento dental ortodóncico. *Fronte. Oral. Biol.* 18,64–74 (2016).
88. Beertsen, W., McCulloch, CA y Sodek, J. El ligamento periodontal: un tejido conectivo único y multifuncional. *Periodontología* 200013,20–40 (1997).
89. Wang, K. et al. Las células PDL Axin2+ contribuyen directamente a la formación de hueso alveolar nuevo en respuesta a la fuerza de tensión ortodóncica. *J. Dent. Res.* 101,695–703 (2022).
90. Watson, PA La función sigue a la forma: generación de señales intracelulares por deformación celular. *Por FASEB* 2013–2019 (1991).
91. Jiang, Y. et al. Piezo1 mecanosensible en las células del ligamento periodontal promueve la remodelación del hueso alveolar durante el movimiento dental de ortodoncia. *Fronte. Fisiol.* 12,767136 (2021).
92. Christensen, O. Mediación de la regulación del volumen celular por la entrada de Ca^{2+} a través de canales activados por estiramiento. *Naturaleza* 330,66–68 (1987).
93. Ei Hsu Hlaing, E., Ishihara, Y., Wang, Z., Odagaki, N. y Kamioka, H. Papel de la mecanotransducción intracelular basada en Ca^{2+} de fibroblastos del ligamento periodontal humano. *Por FASEB* 33,10409–10424 (2019).
94. Singh, IJ, Herskovits, MS, Chiego, DJ Jr. y Klein, RM Modulaci3n de la actividad osteoblástica por la innervaci3n sensorial y aut3noma del hueso. *Prog. Clin. Biol. Res.* 101,535–551 (1982).
95. Heyeraas, KJ, Kvinnsland, I., Byers, MR y Jacobsen, EB Fibras nerviosas inmunorreactivas al producto g3nico proteico 9.5, al péptido relacionado con el gen de la calcitonina, a la sustancia P y al neuropéptido Y en la pulpa dental, el ligamento periodontal y la encía en gatos. *Acta Odontol. Escand.* 51,207–221 (1993).
96. Nishikawa, S. Etiquetado sistémico y visualizaci3n de los nervios sensoriales dentales mediante el nuevo marcador fluorescente AM1-43. *Anat. Ciencias Int.* 81,181–186 (2006).

97. Harris, JA Utilizando c-fos como marcador neuronal del dolor. *Res. Cerebral*. Toro.45,1-8 (1998).
98. Fujiyoshi, Y., Yamashiro, T., Deguchi, T., Sugimoto, T. y Takano-Yamamoto, T. La diferencia en la distribución temporal de las neuronas inmunorreactivas a c-Fos entre el asta dorsal medular y el subnúcleo oral del trigémino en la rata después del movimiento dental experimental. *Neurociencia. Lett.* 283,205-208 (2000).
99. Novaes, AP, da Rocha, MJ y Leite-Panissi, CR El movimiento de los dientes activa la amígdala central y el hipotálamo lateral por la magnitud de la fuerza aplicada. *Ángulo Ortodoncia*.80,111-115 (2010).
100. Richardson, JD y Vasko, MR Mecanismos celulares de la inflamación neurogénica. *J. Farmacéutica Exp. Ther.* 302,839-845 (2002).
101. Maggi, CA Taquiquininas y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) como cotransmisores liberados desde las terminaciones periféricas de los nervios sensoriales. *Prog. Neurobiología*.45,1-98 (1995).
102. O'Hara, AH, Sampson, WJ, Dreyer, CW, Pierce, AM y Ferguson, IA Detección inmunohistoquímica del factor de crecimiento nervioso y sus receptores en el ligamento periodontal de rata durante el movimiento dentario. *Arq. Oral. Biol.* 54,871-878 (2009).
103. Vandeveska-Radunovic, V., Kvinnslund, S. y Kvinnslund, IH Efecto del movimiento dental experimental sobre las fibras nerviosas inmunorreactivas al péptido relacionado con el gen de la calcitonina, al producto del gen proteico 9.5 y a la densidad y distribución de los vasos sanguíneos en ratas. *Revista Europea de Ortodoncia*.19,517-529 (1997).
104. Giannopoulou, C., Dudic, A. y Kiliaridis, S. Dolor, malestar y cambios en el líquido crevicular inducidos por separadores elásticos de ortodoncia en niños. *J. Dolor*.7, 367-376 (2006).
105. Kondo, H. et al. Las neuronas sensoriales activadas por el movimiento dentario en ortodoncia contribuyen a mejorar la actividad de los osteoclastos y el movimiento dentario a través de la señalización nerviosa simpática. *Revista Europea de Ortodoncia*.44,404-411 (2022).
106. Takiguchi, M. et al. Características de las ramas del canal mandibular relacionadas con el marcador nociceptivo. *J. Dent. Res.* 100,623-630 (2021).
107. Pramstraller, M., Schincaglia, GP, Vecchiattini, R., Farina, R. y Trombelli, L. Dimensiones de la cresta alveolar en regiones posteriores mandibulares: un estudio comparativo retrospectivo de sitios dentados y edéntulos utilizando datos de tomografía computarizada. *Cirugía, Radiología, Anatomía*.40,1419-1428 (2018).
108. Wadu, SG, Penhall, B. y Townsend, GC Variabilidad morfológica del nervio alveolar inferior humano. *Anat. Clínica* 10,82-87 (1997).
109. Gangatharan, G., Schneider-Maunoury, S. y Breaux, MA Papel de las señales mecánicas en la conformación de la morfología y la conectividad neuronal. *Célula biológica*.110,125-136 (2018).
110. Isomura, ET et al. Regeneración del nervio alveolar inferior después de la osteogénesis por distracción bifocal en perros. *J. Cirugía Oral y Maxilofacial*.71,1810.e1-1811 (2013).
111. Day, IN y Thompson, RJ Clonación molecular de ADNc que codifica para PGP humano Proteína 9.5. Un nuevo marcador citoplasmático para neuronas y células neuroendocrinas. *FEBS Lett.* 210,157-160 (1987).
112. McCulloch, CA, Lekic, P. y McKee, MD Papel de las fuerzas físicas en la regulación de la forma y función del ligamento periodontal. *Periodontología* 24,56-72 (2000).
113. Ren, Y., Maltha, JC, Van 't Hof, MA y Kuijpers-Jagtman, AM Magnitud de fuerza óptima para el movimiento dental en ortodoncia: un modelo matemático. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 125,71-77 (2004).
114. Vandeveska-Radunovic, V. Modulación neural de las reacciones inflamatorias en los tejidos dentales relacionadas con el movimiento dentario durante la ortodoncia. Una revisión de la literatura. *Revista Europea de Ortodoncia*.21,231-247 (1999).
115. Caviedes-Bucheli, J. et al. El efecto de las fuerzas ortodóncas sobre la expresión del péptido relacionado con el gen de la calcitonina en la pulpa dental humana. *Endod.* J.37,934-937 (2011).
116. Jadun, S., Miller, D. y Renton, T. Lesiones nerviosas relacionadas con la ortodoncia: una revisión y serie de casos. *Hno. Dent.* J.229,244-248 (2020).
117. Aloe, L., Rocco, ML, Bianchi, P. y Manni, L. Factor de crecimiento nervioso: desde los primeros descubrimientos hasta el potencial uso clínico. *J. Transl. Med.* 10, <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-239> (2012).
118. Taniguchi, M. et al. La alteración del gen de la semaforina III/D provoca una anomalía grave en la proyección de los nervios periféricos. *Neurona* 19,519-530 (1997).
119. Gavazzi, I. Interacciones semaforina-neuropilina-1 en la plasticidad y regeneración de neuronas adultas. *Tejido celular Res* 305,275-284 (2001).
120. Li, J. et al. Modulación de la comunicación entre células de Schwann y macrófagos para la regeneración nerviosa: una estrategia terapéutica basada en un sistema de ácidos nucleicos de estructura tetraédrica multifuncional. *Abogado Mater.* 34, <https://doi.org/10.1002/adma.202202513> (2022).
121. Clouston, PD, Sharpe, DM, Corbett, AJ, Kos, S. y Kennedy, PJ Propagación perineural del cáncer cutáneo de cabeza y cuello. Sus complicaciones neurológicas orbitarias y centrales. *Arq. Neurol.* 47,73-77 (1990).
122. Lin, JW, Chen, YC, Wen, HM, Yang, ZY y Zeng, JS La debilidad del cierre ocular con parálisis facial central después de un accidente cerebrovascular hemisférico unilateral predice un peor resultado. *J. Accidente Cerebrovascular Cerebrovascular Dis.* 26,834-841 (2017).
123. Hoffmann, DF, May, M. y Kubal, W. Parálisis facial de progresión lenta debido a malformación vascular del tronco encefálico. *Amigo J. Otol.* 11,357-359 (1990).
124. McCormick, DP El virus del herpes simple como causa de parálisis de Bell, 1972. *Rev. Med. Virol.* 10,285-289 (2000).
125. Peitersen, E. Parálisis de Bell: el curso espontáneo de 2.500 parálisis periféricas del nervio facial de diferentes etiologías. *Acta Oto-Laringotracheal.* 122,4-30 (2002).
126. Finsterer, J. Manejo de la parálisis del nervio facial periférico. *Arqueología europea Oto Rinoceronte Laryn.* 265,743-752 (2008).
127. Hohman, MH y Hadlock, TA Etiología, diagnóstico y tratamiento de la parálisis facial: 2000 pacientes en un centro del nervio facial. *Laringoscopia* 124,E283-E293 (2014).
128. Eviston, TJ, Croxson, GR, Kennedy, PGE, Hadlock, T. y Krishnan, AV Parálisis de Bell: etiología, características clínicas y atención multidisciplinaria. *J. Neurol. Neurocirugía. Psiquiatría* 86,1356-1361 (2015).
129. Valls-Solé, J. Parálisis facial, síndrome facial postparalítico y espasmo hemifacial. *Trastorno del movimiento* 17,S49-S52 (2002).
130. Yaltho, TC y Jankovic, J. Las múltiples caras del espasmo hemifacial: diagnóstico diferencial de los espasmos faciales unilaterales. *Trastorno del movimiento* 26,1582-1592 (2011).
131. Arseni, C. y Petrovici, I. Espasmo facial tónico persistente en tumores del tronco encefálico. *Revista de Neurología*.7,107-114 (1968).
132. Nielsen, VK Electrofisiología del nervio facial en el espasmo hemifacial: excitación ectópica/efáptica. *Nervio muscular* 8,545-555 (1985).
133. Luo, FF, Xu, H., Zhang, M. y Wang, Y. Actividad cerebral espontánea regional anormal y su efecto indirecto en las calificaciones de espasmo en pacientes con espasmo hemifacial. *Front. Neurosci.* 14, <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.601088> (2020).
134. Gutmann, L. Minimonografía AAEM #37: mioquímica facial y de extremidades. *Nervio muscular* 14,1043-1049 (1991).
135. Wang, A. y Jankovic, J. Espasmo hemifacial: hallazgos clínicos y tratamiento. *Nervio muscular* 21,1740-1747 (1998).
136. Hauser-Hauw, C., Roulet, E., Robert, R. y Marteau, R. Miorritmia oculofacioesquelética como complicación cerebral de la enfermedad de Whipple sistémica. *Trastorno del movimiento* 3,179-184 (1988).
137. Srivanthapoom, P., Pandey, S. y Hallett, M. Babee en la enfermedad de Parkinson: una revisión. *Trastorno relacionado con el parkinsonismo* 20,1109-1118 (2014).
138. Kamilov, KP, Kamalova, MK y Shokirova, FA Biología de la cavidad bucal en pacientes con estomatitis herpética crónica recurrente. *Uzbekistán Tibbet Zh.* 5, 5-11 (2018).
139. Donatsky, O. Inmunidad humoral y mediada por células contra estreptococos orales, neisseria, estafilococos y antígenos de la mucosa oral humana adulta en la estomatitis aftosa recurrente. *Res. de Dent. Escandinava*.86,25-34 (1978).
140. Greenberg, MS Infecciones por herpesvirus. *Clínica Dental North Am.* 40,359-368 (1996).
141. Hodges, GJ y Johnson, JM Control adrenérgico de la circulación cutánea humana. *Fisiología aplicada, nutrición y metab.* 34,829-839 (2009).
142. Gardner, WJ y McCubbin, JW Síndrome auriculotemporal; sudoración gustativa debido a la mala dirección de las fibras nerviosas regeneradas. *Asociación Médica Jurídica Ambulatoria*. 160,272-277 (1956).
143. Galli, S. Bases anatómicas y funcionales del síndrome de Frey: estimulaciones sensitivas y sensoriales. *Rev. Laryngol. Oto. I Rhinol.* 105,89-91 (1984).
144. Motz, KM y Kim, YJ Síndrome auriculotemporal (síndrome de Frey). *Otorrinolaringología. Clínica North Am.* 49,501-509 (2016).
145. Freedberg, AS, Shaw, RS y McManus, MJ El síndrome auriculotemporal. Un estudio clínico y farmacológico. *J. Clin. Invertir.* 27,669-676 (1948).
146. Palmeiro, AG, Azurara, L., Pimentel, B. & Amaro, C. Caso para diagnóstico. Erupción facial unilateral transitoria al comer: síndrome de Frey. *Sujetadores. Dermatol.* 98, 108-109 (2023).
147. Calió, B., Wenning, GK, Fanciulli, A. y Colosimo, C. Sudoración gustativa en la frente y el cuero cabelludo después de la cirugía de la articulación temporomandibular: una presentación atípica del síndrome de Frey. *Res. Clínica Autonómica*. <https://doi.org/10.1007/s10286-023-00931-3> (2023).
148. Dewhirst, FE et al. El microbioma oral humano. *J. Bacteriol.* 192,5002-5017 (2010).
149. Ihara, M. y Yamamoto, Y. Evidencia emergente de la patogénesis de la enfermedad esporádica de vasos pequeños cerebrales. *Ataque* 47,554-560 (2016).
150. Moazzam, AA, Rajagopal, SM, Sedghizadeh, PP, Zada, G. y Habibian, M. Infecciones bacterianas intracraneales de origen oral. *J. Clin. Neurociencias*.22,800-806 (2015).
151. Nguyen, I., Urbanczyk, K., Mtui, E. y Li, S. Infecciones intracraneales del sistema nervioso central: una revisión de la literatura y estudios de casos de radiología. *Semin. Ultrasonido Ct. Sr.* 41,106-120 (2020).
152. Lee, TC et al. Enfermedades causadas por infección por enterovirus 71. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 28,904-910 (2009).
153. Ewald, C., Kuhn, S. y Kalf, R. Infecciones piógenas del sistema nervioso central secundarias a afecciones dentales: informe de seis casos. *Neurocirugía. Rev.* 29, 163-166 (2006). discusión 166-167.
154. Aarabi, G., Thomalla, G., Heydecke, G. y Seedorf, U. Infección oral crónica: un factor de riesgo emergente de enfermedad de vasos pequeños cerebrales. *Oral. Dis.* 25,710-719 (2019).

155. Hashioka, S. et al. El posible vínculo causal de la periodontitis con los trastornos neuropsiquiátricos: más que mecanismos psicosociales. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*.20,<https://doi.org/10.3390/ijms20153723>(2019).
156. Liebig, C., Ayala, G., Wilks, JA, Berger, DH y Albo, D. Invasión perineural en cáncer: una revisión de la literatura. *Cáncer*115,3379–3391 (2009).
157. Bjørndal, K. et al. Carcinoma de glándulas salivales en Dinamarca 1990-2005: un estudio nacional de incidencia, localización e histología. Resultados del Grupo Danés de Cáncer de Cabeza y Cuello (DAHANCA). *Oral. Oncología*.47,677–682 (2011).
158. Sullivan, LM y Smee, R. Carcinomatosis leptomenígea por invasión perineural de un carcinoma de células escamosas del labio. *Australasia. Radiol.*50,262–266 (2006).
159. Sethi, S., Lu, M., Kapke, A., Benninger, MS y Worsham, MJ Factores del paciente y del tumor en el momento del diagnóstico en una cohorte multiétnica de carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello. *J. Cirugía Oncológica*.99,104–108 (2009).
160. Fahmy, MD et al. ¿El dolor de garganta y la otalgia son predictivos de la invasión perineural en el carcinoma de células escamosas de la orofaringe?]. *Cirugía Oral y Maxilofacial*.80, 363–371 (2022).
161. Rahima, B., Shingaki, S., Nagata, M. y Saito, C. Importancia pronóstica de la invasión perineural en el carcinoma oral y orofaríngeo. *Oral. Cirugía. Oral. Medicina. Oral. Patología. Oral. Radiología. Endodoncia*.97,423–431 (2004).
162. Komazaki, Y. et al. Asociación entre maloclusión y dolor de cabeza entre adolescentes de 12 a 15 años: un estudio poblacional. *Odontología comunitaria. Oral. Epidemiología*.42,572–580 (2014).
163. De Luca Canto, G., Singh, V., Bigal, ME, Major, PW y Flores-Mir, C. Asociación entre cefalea tensional y migraña con bruxismo del sueño: una revisión sistemática. *Dolor de cabeza*54,1460–1469 (2014).
164. Lambourne, C., Lampasso, J., Buchanan, WC Jr., Dunford, R. y McCall, W. Maloclusión como factor de riesgo en la etiología de los dolores de cabeza en niños y adolescentes. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*132,754–761 (2007).
165. Hinotsume, S. La diferencia desde el punto de vista de la función masticatoria entre la oclusión normal y el apiñamiento, utilizando la etapa dental de Hellman. *Shoni Shikagaku Zasshi*26,535–555 (1988).
166. Hinotsume, S. et al. Desarrollo oclusal en niños desde el punto de vista funcional. 4. Cantidad de acción de los músculos masticatorios en niños con apiñamiento dental. *Shoni Shikagaku Zasshi*24,415–427 (1986).
167. Burnett, CA, Fartash, L., Murray, B. y Lamey, PJ Niveles EMG de los músculos masetero y temporal y fuerza de mordida en pacientes con migraña. *Dolor de cabeza*40,813–817 (2000).
168. Gonçalves, DA et al. Los trastornos temporomandibulares se asocian de forma diferencial con los diagnósticos de cefalea: un estudio controlado. *Clin. J. Dolor*.27,611–615 (2011).
169. Khoury, S., Carra, MC, Huynh, N., Montplaisir, J. y Lavigne, GJ Prevalencia, características y agregación familiar del bruxismo durante el sueño: un estudio transversal a gran escala y validación polisomnográfica. *Dormir*39,2049–2056 (2016).
170. Molina, OF, Peixoto, MG, Eid, NLM, Aquilino, RN y Rank, RCIC Tipos de conducta de cefalea y bruxismo en pacientes con trastornos craneomandibulares (TCM). *Reverendo Neurocién.*19,449–457 (2011).
171. Fernández-de-las-Peñas, C., Cuadrado, ML, Arendt-Nielsen, L., Simons, DG & Pareja, JA Puntos gatillo miofasciales y sensibilización: un modelo de dolor actualizado para la cefalea tensional. *Cefalea*27,383–393 (2007).
172. Margaretten, M. Manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren primario. *Reumatología, Clínica de Medicina del Norte de América*.43,519–529 (2017).
173. Sjögren, H. Sobre el conocimiento de la queratoconjuntivitis seca. VII. El síndrome seco: una enfermedad autoinmune. *Acta Ophthalmol.*46,201–206 (1968).
174. Hamburger, J. Manifestaciones orofaciales en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias. *Mejor práctica clínica de investigación reumatológica*.30,826–850 (2016).
175. Zanin, MC, García, DM, Rocha, EM & de Felício, CM Funciones motoras orofaciales y trastornos temporomandibulares en pacientes con síndrome de Sjögren. *Res. para el cuidado de la artritis*.72,1057–1065 (2020).
176. Schiffman, E. et al. Criterios de diagnóstico para trastornos temporomandibulares (DC/TMD) para aplicaciones clínicas y de investigación: recomendaciones de la red internacional de consorcios RDC/TMD* y el Grupo de Interés Especial sobre Dolor Orofacial. *J. Oral. Dolor facial. Dolor de cabeza*.28,6–27 (2014).
177. Rossi, R. & Valeria Saddi, M. Meningitis aséptica subaguda como manifestación neurológica del síndrome de Sjögren primario. *Clin. Neurología. Neurocirugía*.108,688–691 (2006).
178. Chen, YW et al. Síndrome de Sjögren con ataxia cerebelosa aguda y linfadenopatía masiva: informe de un caso. *Acta Neurol. Taiwán*.22,81–86 (2013).
179. Wang, ZZ et al. Riesgo de demencia o enfermedad de Parkinson en presencia del síndrome de Sjögren: una revisión sistemática y metanálisis. *Fronte. Integr. Neurosci.*16,<https://doi.org/10.3389/fnint.2022.1027044>(2022).
180. Westhoff, G., Dörner, T. y Zink, A. La fatiga y la depresión predicen las visitas al médico y la discapacidad laboral en mujeres con síndrome de Sjögren primario: resultados de un estudio de cohorte. *Reumatología*51,262–269 (2012).
181. Datos y cifras sobre la enfermedad de Alzheimer en 2022. *Demencia de Alzheimer*.18,700–789 <https://doi.org/10.1002/alz.12638>(2022).
182. Long, JM y Holtzman, DM Enfermedad de Alzheimer: una actualización sobre patobiología y estrategias de tratamiento. *Celula*179,312–339 (2019).
183. Chen, CK, Wu, YT y Chang, YC Asociación entre la periodontitis crónica y el riesgo de enfermedad de Alzheimer: un estudio retrospectivo, de base poblacional y de cohorte emparejada. *Enfermedad de Alzheimer Res. Ther.*9,<https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6> (2017).
184. Dominy, SS et al. Porphyromonas gingivalis en cerebros con enfermedad de Alzheimer: evidencia de causalidad de la enfermedad y tratamiento con inhibidores de moléculas pequeñas. *Ciencias Adv.*5,<https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>(2019).
185. Martande, SS et al. Estado de salud periodontal en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Am. J. Alzheimers Dis. Otras Demen.*29,498–502 (2014).
186. Delwel, S. et al. Salud bucal y dolor orofacial en personas mayores con demencia: una revisión sistemática centrada en los tejidos duros dentales. *Clínica Oral. Investigación*.21, 17–32 (2017).
187. Maldonado, A., Laugisch, O., Bürgin, W., Sculean, A. & Eick, S. Variables periodontales clínicas en pacientes con y sin demencia: una revisión sistemática y metaanálisis. *Clínica Oral. Investigación*.22,2463–2474 (2018).
188. Gao, SS, Chu, CH y Young, FYF Salud bucal y cuidados para personas mayores con enfermedad de Alzheimer. *Int. J. Environ. Res. Salud Pública*.17,<https://doi.org/10.3390/ijerph17165713>(2020).
189. Aragón, F. et al. Salud bucal en la enfermedad de Alzheimer: un estudio multicéntrico de casos y controles. *Clínica Oral. Investigación*.22,3061–3070 (2018).
190. Delwel, S. et al. Higiene bucal y salud bucal en personas mayores con demencia: una revisión exhaustiva centrada en los tejidos blandos bucales. *Clínica Oral. Investigación*.22, 93–108 (2018).
191. Marchini, L., Ettinger, R., Caprio, T. y Jucan, A. Atención de la salud bucal para pacientes con enfermedad de Alzheimer: una actualización. *Cuidado específico de abolladuras*.39,262–273 (2019).
192. Fonseca-Onelias, L. et al. Las mutaciones que provocan Parkinson en LRRK2 afectan la tetramerización fisiológica de la α -sinucleína endógena en neuronas humanas. *Enfermedad de Parkinson NPJ*.8,<https://doi.org/10.1038/s41531-022-00380-1>(2022).
193. Chen, CK, Wu, YT y Chang, YC La enfermedad inflamatoria periodontal está asociada con el riesgo de enfermedad de Parkinson: un estudio de cohorte emparejado retrospectivo basado en la población. *Peer J.*5,<https://doi.org/10.7717/peerj.3647>(2017).
194. Van Stiphout, MAE, Marinus, J., van Hilten, JJ, Lobbezoo, F. & de Baat, C. Salud bucal de los pacientes con enfermedad de Parkinson: un estudio de casos y controles. *Enfermedad de Parkinson*.2018, <https://doi.org/10.1155/2018/9315285>(2018).
195. Silva, PF et al. Impacto en la salud bucal y prevalencia del trastorno temporomandibular en individuos con enfermedad de Parkinson. *J. Física y Ciencias Termodinámicas*.27,887–891 (2015).
196. Lobbezoo, F. y Naeije, M. Implicaciones dentales de algunos trastornos del movimiento comunes: una revisión concisa. *Arq. Oral. Biol.*52,395–398 (2007).
197. Suttrup, I. & Warnecke, T. Disfagia en la enfermedad de Parkinson. *Disfagia*31,24–32 (2016).
198. Ribeiro, GR, Campos, CH y Rodrigues Garcia, RCM La enfermedad de Parkinson altera la función masticatoria. *Clínica Oral. Investigación*.21,1149–1156 (2017).
199. Shamim, T. Los trastornos psicosomáticos relacionados con la práctica odontológica con una clasificación revisada del tipo de trabajo. *Coreano J. Pain*.27,16–22 (2014).
200. Gupta, OP, Tiwarri, OS, Salimeno, T. Jr. y Allen, DR Trastornos neuropsiquiátricos y enfermedad periodontal. *Ana. Dent.*52,28–33 (1993).
201. Monteiro da Silva, AM, Oakley, DA, Newman, HN, Nohl, FS y Lloyd, HM Factores psicosociales y periodontitis rápidamente progresiva de aparición en la edad adulta. *J. Clin. Periodontología*.23,789–794 (1996).
202. Moss, ME et al. Análisis exploratorio de casos y controles de factores psicosociales y periodontitis en adultos. *J. Periodontología*.67,1060–1069 (1996).
203. Dumitrescu, AL Consideraciones sobre la depresión y la enfermedad periodontal inflamatoria: un enfoque interdisciplinario. *Fronte. Psicología*.7,<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00347>(2016).
204. Dworkin, SF y LeResche, L. Criterios de diagnóstico de investigación para los trastornos temporomandibulares: revisión, criterios, exámenes y especificaciones, crítica. *J. Trastorno craneomandibular*.6,301–355 (1992).
205. Lora, VR, Canales Gde, L., Gonçalves, LM, Meloto, CB y Barbosa, CM Prevalencia de trastornos temporomandibulares en mujeres posmenopáusicas y relación con el dolor y la terapia de reemplazo hormonal. *Res. Oral. Braz.*30,<https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0100>(2016).
206. Dworkin, SF et al. Fiabilidad, validez y utilidad clínica de los criterios diagnósticos de investigación para las escalas del Eje II de Trastornos Temporomandibulares: depresión, síntomas físicos no específicos y dolor crónico graduado. *J. Orofac. Dolor*.16, 207–220 (2002).
207. De La Torre Canales, G. et al. Prevalencia de deterioro psicosocial en pacientes con trastorno temporomandibular: una revisión sistemática. *J. Oral. Rehabilitación*.45, 881–889 (2018).
208. Fillingim, RB et al. Factores psicológicos asociados con el desarrollo de TMD: el estudio de cohorte prospectivo OPPER. *J. Dolor*.14,T75–T90 (2013).
209. Stanislawski, K. et al. Trastornos temporomandibulares relacionados con el estrés y la regulación del eje HPA. *Dolor. Manejo de Res.*2018,7020751 (2018).
210. Jo, KB et al. Asociación de la intensidad del dolor, la discapacidad relacionada con el dolor y la depresión con la función del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal en pacientes femeninas con

- Trastornos temporomandibulares crónicos. *Psiconeuroendocrinología* 69, 106–115 (2016).
211. Jasim, H., Ghafouri, B., Gerdle, B., Hedenberg-Magnusson, B. y Ernberg, M. Niveles alterados de marcadores salivales y plasmáticos relacionados con el dolor en trastornos temporomandibulares. *J. Dolor de cabeza* 21, <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01160-z> (2020).
 212. Chen, YW et al. Niveles de factor de crecimiento nervioso significativamente más bajos en pacientes con trastorno depresivo mayor que en sujetos sanos: un metanálisis y una revisión sistemática. *Neuropsiquiatría Dis. Trat.* 11, 925–933 (2015).
 213. Kishi, T., Yoshimura, R., Ikuta, T. y Iwata, N. Factor neurotrófico derivado del cerebro y trastorno depresivo mayor: evidencia de metanálisis. *Fronte. Psiquiatría* 8, 308 (2017).
 214. Staniszewski, K., Ronold, EH, Hammar, Å. y Rosén, A. Funcionamiento neurocognitivo en pacientes con trastornos temporomandibulares dolorosos. *J. Dolor. Res.* 16, 2015–2025 (2023).
 215. Yin, Y. et al. La neurofisiopatología del dolor relacionado con los trastornos temporomandibulares: una revisión sistemática de estudios de resonancia magnética estructural y funcional. *J. Dolor de cabeza* 21, 78 (2020).
 216. Won, SY et al. Neuroanastomosis y territorio de inervación del nervio mentoniano. *Anat. Clínica* 27, 598–602 (2014).
 217. Cruccu, G. et al. Neuralgia del trigémino: nueva clasificación y grado diagnóstico para la práctica y la investigación. *Neurología* 87, 220–228 (2016).
 218. Cruccu, G., Di Stefano, G. y Truini, A. Neuralgia del trigémino. *J. Med. en Inglés* 383, 754–762 (2020).
 219. Olesen, J. Comité de Clasificación del Dolor de Cabeza de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) Clasificación Internacional de Trastornos del Dolor de Cabeza. 3.ª edición. *Cefalea* 38, 1–211 (2018).
 220. Siqueira, JT et al. Estudio clínico de pacientes con dolor orofacial persistente. *Arq. Neuropsiquiatr.* 62, 988–996 (2004).
 221. Burchiel, KJ Generación de impulsos anormales en raíces trigéminas focalmente desmielinizadas. *J. Neurocirugía* 53, 674–683 (1980).
 222. Waxman, SG y Brill, MH Conducción a través de placas desmielinizadas en la esclerosis múltiple: simulaciones por computadora de facilitación por entrenados cortos. *J. Neurol. Neurocirugía. Psiquiatría* 41, 408–416 (1978).
 223. Teixeira, MJ, de Siqueira, SR & Bor-Seng-Shu, E. Neuralgia glossofaríngea: tratamiento neuroquirúrgico y diagnóstico diferencial. *Acta Neurochir.* 150, 471–475 (2008).
 224. Hamada, O. et al. Un paciente con disección de la arteria vertebral que inicialmente sufría dolor faríngeo. *Sin Shinkai Geka* 41, 1081–1085 (2013).
 225. Nurmikko, TJ Capítulo 38 Neuralgia del trigémino y otras neuralgias faciales. *Manual de neurología clínica* 81, 573–596 (2006).
 226. Romero-Reyes, M. & Uyanik, JM Manejo del dolor orofacial: perspectivas actuales. *J. Dolor. Res.* 7, 99–115 (2014).
 227. Kapnadak, SG, Mikolaenko, I., Enfield, K., Gress, DR y Nathan, BR La maldición de Ondina con neuralgia del trigémino y glossofaríngea acompañante secundaria a telangiectasia medular. *Neurocrito. Cuidado* 12, 395–399 (2010).
 228. Honey, CM et al. Neuralgia glossofaríngea concurrente y espasmo hemilaringofaríngeo (HeLPS): informe de un caso y revisión de la literatura. *Neurocirugía* 87, E573–E577 (2020).
 229. Garretson, HD & Elvidge, AR Neuralgia glossofaríngea con asistolia y convulsiones. *Arq. Neurol.* 8, 26–31 (1963).
 230. Boghosian-Sell, L. et al. Mapeo molecular del fenotipo del síndrome de Edwards en dos regiones no contiguas del cromosoma 18. *Am. J. Hum. Genet* 55, 476–483 (1994).
 231. Balasundaram, P. y Avulakunta, IDSíndrome de Edwards (Estadísticas de perlas. Editorial, 2023).
 232. Maheshwari, M. et al. Mutaciones de PTPN11 en el síndrome de Noonan tipo I: detección de mutaciones recurrentes en los exones 3 y 13. *Hum. Mutat.* 20, 298–304 (2002).
 233. Tartaglia, M. et al. Las mutaciones en PTPN11, que codifica la proteína tirosina fosfatasa SHP-2, causan el síndrome de Noonan. *Genética natural* 29, 465–468 (2001).
 234. Tartaglia, M. et al. Mutaciones de PTPN11 en el síndrome de Noonan: espectro molecular, correlación genotipo-fenotipo y heterogeneidad fenotípica. *Am. J. Hum. Genet* 70, 1555–1563 (2002).
 235. Roberts, AE, Allanson, JE, Tartaglia, M. y Gelb, síndrome de BD Noonan. *Lanceta* 381, 333–342 (2013).
 236. Pérez Jurado, LA, Peoples, R., Kaplan, P., Hamel, BC & Francke, U. Definición molecular de la delección del cromosoma 7 en el síndrome de Williams y efectos de origen parental en el crecimiento. *Am. J. Hum. Genet* 59, 781–792 (1996).
 237. Kozel, BA y otros. Síndrome de Williams. *Reverendo Nacional Dis. Prim.* 7, 42 (2021).
 238. Butler, MG Síndrome de Prader-Willi: comprensión actual de la causa y el diagnóstico. *Am. J. Medicina Genética* 35, 319–332 (1990).
 239. Butler, MG, Miller, JL y Forster, JL Síndrome de Prader-Willi: genética clínica, diagnóstico y enfoques de tratamiento: una actualización. *Curr. Pediatría Rev.* 15, 207–244 (2019).
 240. Bhattacharjee, K. et al. Síndrome de Crouzon y el ojo: una descripción general. *Indio J. Oftalmol.* 70, 2346–2354 (2022).
 241. Kobayashi, Y., Ogura, K., Hikita, R., Tsuji, M. y Moriyama, K. Características morfológicas craneofaciales, orales y cervicales en pacientes japoneses con síndrome de Apert o síndrome de Crouzon. *Revista Europea de Ortodoncia* 43, 36–44 (2021).
 242. Tan, AP y Mankad, K. Síndrome de Apert: imágenes por resonancia magnética (IRM) de anomalías intracraneales asociadas. *Sistema nervioso del niño* 34, 205–216 (2018).
 243. Yu, K., Herr, AB, Waksman, G. y Ornitz, DM Pérdida de la especificidad de unión del ligando del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos en el síndrome de Apert. *Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos* 97, 14536–14541 (2000).
 244. White, SM et al. Crecimiento, comportamiento y hallazgos clínicos en 27 pacientes con síndrome de Kabuki (Niikawa-Kuroki). *Am. J. Med. Genet. A* 127A, 118–127 (2004).
 245. Porntaveetus, T. et al. Ampliación de los espectros bucodentales y mutacionales del síndrome de Kabuki y expresión de KMT2D y KDM6A en gérmenes dentales humanos. *Revista Internacional de Ciencias Biológicas* 14, 381–389 (2018).
 246. Dentici, M. et al. Espectro clínico del síndrome tipo Kabuki causado por haploinsuficiencia de HNRNP. Informe de caso y revisión de la literatura. *J. Hum. Genet.* 26, 477–477 (2018).
 247. Miller, G. Trastornos neurológicos: el misterio de la sonrisa faltante. *Ciencia* 316, 826–827 (2007).
 248. Verzijl, H., van der Zwaag, B., Cruysberg, JRM y Padberg, GW El síndrome de Mobius redefinido: un síndrome de mal desarrollo rombencefálico. *Neurología* 61, 327–333 (2003).
 249. Lee, S. y Moon, C.-H. Tratamiento de ortodoncia en un paciente con síndrome de Moebius: reporte de un caso. *Coreano J. Orthod.* 52, 451–460 (2022).
 250. Piccolini, O. et al. Síndrome de Moebius: características clínicas, diagnóstico, tratamiento e intervención temprana. *Ital. J. Pediatr.* 42, 7 (2016).
 251. Bucher, F., Fricke, J., Neugebauer, A., Cursiefen, C. y Heindl, LM Manifestaciones oftalmológicas del síndrome de Parry-Romberg. *Oftalmología de supervivencia* 61, 693–701 (2016).
 252. Vaienti, L., Soresina, M. & Menozzi, A. Colgajo libre paraescapular e injertos de grasa: métodos quirúrgicos combinados en la restauración morfológica de la atrofia progresiva hemifacial. *Cirugía plástica y reconstructiva* 116, 699–711 (2005).
 253. Schultz, KP, Dong, E., Truong, TA y Maricevich, RS Síndrome de Parry Romberg. *Cirugía Plástica Clínica* 46, 231–237 (2019).
 254. Tristani-Firouzi, M. et al. Caracterización funcional y clínica de las mutaciones de KCNJ2 asociadas con LQT7 (síndrome de Andersen). *J. Clin. Invertir.* 110, 381–388 (2002).
 255. Andelfinger, G. et al. La mutación KCNJ2 da como resultado el síndrome de Andersen con fenotipos cardíacos y de músculo esquelético específicos del sexo. *Am. J. Hum. Genet.* 71, 663–668 (2002).
 256. Sansone, V. & Tawil, R. Manejo y tratamiento del síndrome de Andersen-tawil (ATS). *Neuroterapéutica* 4, 233–237 (2007).
 257. Eleftheriou, F. et al. Regulación de la resorción ósea por leptina por el sistema nervioso simpático y CART. *Naturaleza* 434, 514–520 (2005).
 258. Inoue, H., Kondo, A. y Togari, A. La activación del sistema nervioso simpático periférico aumentó la expresión del ARNm de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en la calota del ratón. *Neurociencia. Lett.* 338, 37–40 (2003).
 259. Rahman, S., Dobson, PRM, Bunning, RAD, Russell, RGG y Brown, BL La regulación del metabolismo del tejido conectivo por el polipéptido intestinal vasoactivo. *Regul. Pépt.* 37, 111–121 (1992).
 260. Persson, E. y Lerner, UH El neuropéptido VIP potencia la producción de IL-6 inducida por citocinas osteotrópicas proinflamatorias en osteoblastos calvariales y la línea celular osteoblástica MC3T3-E1. *Bioquímica. Biofísica. Res. Común.* 335, 705–711 (2005).
 261. Mrak, E. et al. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) inhibe la apoptosis en osteoblastos humanos mediante la estabilización de β-catenina. *J. Fisiología Celular* 225, 701–708 (2010).



Acceso abiertoEste artículo está licenciado bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional, que permite el uso, intercambio, Adaptación, distribución y reproducción en cualquier medio o formato, siempre que el crédito correspondiente al autor original y a la fuente, se proporcione un enlace a la licencia Creative Commons y se indique si se realizaron cambios. Las imágenes u otro material de terceros en este artículo están incluidos en la licencia Creative Commons del artículo, a menos que se indique lo contrario en una línea de crédito del material. Si el material no está incluido en la licencia Creative Commons del artículo y el uso que pretende darle no está permitido por la normativa legal o excede el uso permitido, deberá obtener permiso directamente del titular de los derechos de autor. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© El autor(es) 2023, publicación corregida 2023