



UNIVERSIDAD LAICA “ELOY ALFARO” DE MANABÍ

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ODONTOLOGO**

TEMA:

LA SALIVA Y LOS TRASTORNOS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

AUTOR:

Miguel Angel Vidal Cedeño.

TUTOR /A:

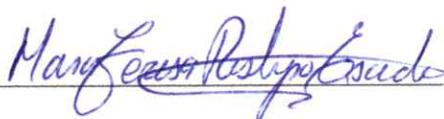
Dra. Maria Teresa Restrepo Escudero.

MANTA-MANABÍ-ECUADOR

2023

CERTIFICACIÓN

Mediante la presente certifico que el egresado Miguel Angel Vidal Cedeño se encuentra realizando su tesis de grado titulada: la saliva y los trastornos de las glándulas salivales, bajo mi dirección y asesoramiento, y de conformidad con las disposiciones reglamentarias establecidas para el efecto.



Dra. Maria Teresa Restrepo Escudero.

Director(a) de Tesis

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Miguel Angel Vidal Cedeño con C.I # 1313596429 en calidad de autor del proyecto de investigación titulado “la saliva y los trastornos de las glándulas salivales” Por la presente autorizo a la Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí hacer uso de todos los contenidos que me pertenecen o de parte de los que contienen esta obra, con fines estrictamente académicos o de investigación.

Los derechos que como autor/a me corresponden, con excepción de la presente autorización, seguirán vigentes a mi favor, de conformidad con lo establecido en los artículos 5, 6, 8, 19 y además de la Ley de Propiedad Intelectual y su reglamento.



Miguel Angel Vidal Cedeño con

C.I 1313596429

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí

Facultad Ciencias de la Salud

Carrera de Odontología

Tribunal Examinador

Los honorables Miembros del Tribunal Examinador luego del debido análisis y su cumplimiento de la ley aprueben el informe de investigación sobre el tema “la saliva y los trastornos de las glándulas salivales”.

Presidente del tribunal



Miembro del tribunal



Miembro del tribunal



Manta, 19 de enero del 2024

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres JORGE Y JACINTA, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Ha sido el orgullo y el privilegio de ser uno de sus hijos, son los mejores padres, quienes creyeron en mí, me apoyaron desde el inicio de mi carrera y me apoyaron incansablemente para lograr esta meta tan ansiada

A mis hermanas(os) por estar siempre presentes, acompañándome y por el apoyo moral, que me brindaron a lo largo de esta etapa de mi vida, Con todo mi cariño y amor para mi madre JACINTA CEDEÑO quien hizo todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, por siempre mi corazón.

A todas las personas que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito, en especial a aquellos que me abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

Gracias a todos los que estuvieron conmigo en el inicio de esta travesía y, pese a todos los contratiempos, siguieron acompañándome hasta el fin.

AGRADECIMIENTO

Gracias infinitas a mis padres, Jorge Vidal y Jacinta Cedeño, por su amor incondicional y su apoyo moral. Su fe en mí, incluso en los momentos más difíciles, han sido el pilar de este logro. También expreso mi gratitud a mis hermanos/as, Jennifer Vidal, Anthony Vidal y Belén Vidal, han sido un pilar fundamental en todas y cada una de mis etapas de mi vida, quienes supieron brindarme su tiempo para escucharme y apoyarme, quienes supieron estar cuando más los necesitaba. Sin ustedes, todo esto no habría sido posible. Su amor y sacrificio han sido la luz que guio mi camino a través de este viaje académico.

A mis compañeros de estudio, Jordan Arteaga, más que un amigo, mi hermano en la carrera, el hermano de otra madre que me dio la facultad en estos 5 años de estudio, un agradecimiento especial a Elizabeth Bravo, quien siempre estuvo conmigo en los momentos de estrés y alegría durante este largo y retador camino. Su apoyo, confianza, soporte y cariño han sido invaluable. Cada uno de ustedes ha contribuido a mi fortaleza y ánimo de una manera u otra. Gracias por ser mi punto de apoyo, mi equipo de aliento y, lo más importante, la familia que yo elegí.

Me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a mi directora de tesis, la Dra. María Teresa Restrepo Escudero. Su experiencia, comprensión y paciencia beneficiaron mi experiencia en un viaje de investigación desafiante y gratificante. Su guía constante y su fe inquebrantable en mis habilidades me han inspirado a alcanzar alturas que nunca imaginé posibles. No puedo agradecerle lo suficiente por todo el apoyo que me ha brindado en este viaje.

ÍNDICE GENERAL

CERTIFICACIÓN	II
DECLARACIÓN DE AUTORÍA.....	III
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	IV
DEDICATORIA	V
AGRADECIMIENTO	VI
RESUMEN	IX
ABSTRACT.....	X
INTRODUCCION.....	1
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA.....	2
Planteamiento del problema.....	2
Formulación del problema	3
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	4
General	4
Específicos	4
JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	5
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	6
1.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	6
1.1. Bases teóricas	7
1.1.1 Las Glándulas salivales	7
1.1.2 Funciones de la saliva:.....	7
1.1.3 Trastornos de las glándulas salivales:.....	7
1.1.4 Las patologías de las glándulas salivales.....	8
1.1.5 Diagnóstico y tratamiento:.....	9
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	10
Tipo y diseño de investigación.....	10
Criterios de la búsqueda bibliográfica.....	10
Criterios para la inclusión de artículos	10
Criterios para la exclusión de artículos	10
Análisis de la información.....	10

CAPÍTULO IV. RESULTADOS.....	12
DISCUSION	18
CONCLUSIONES	20
RECOMENDACIONES.....	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

RESUMEN

Las enfermedades de las glándulas salivales pueden ser desde lesiones inflamatorias e infecciosas hasta afecciones tumorales y funcionales. Objetivo: Identificar los trastornos de las glándulas salivales. Métodos: La investigación tiene como diseño una revisión sistemática. Las revisiones sistemáticas donde incluyen resúmenes claros y estructurados de la información disponible orientada a responder una pregunta clínica específica de los trastornos que pueden presentar las glándulas salivales. Resultados: La enfermedad de Alzheimer provoca un desequilibrio redox hacia reacciones de oxidación, tanto a nivel de la cavidad bucal como de todo el cuerpo. Las alteraciones del equilibrio redox general no coinciden con las alteraciones del equilibrio redox salival, lo que significa que ambos procesos ocurren de forma independiente. La reducción de la actividad de enzimas antioxidantes se correlaciona con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EA. La reducción de la secreción de saliva estimulada en pacientes con EA refleja una insuficiencia secretora de las glándulas parótidas. La función de las glándulas salivales submandibulares responsables de la secreción de saliva no estimulada queda completamente alterada en el curso de la enfermedad. La disfunción de las glándulas salivales se refleja en una peor hidratación de la zona bermellón, mucosa bucal y de la lengua. Conclusiones: A través de este estudio, se ha logrado obtener varios hallazgos significativos, identificando una variedad de trastornos de las glándulas salivales más en pacientes con Alzheimer, desde inflamaciones infecciosas hasta tumores malignos, y analizado sus características clínicas, diagnóstico y opciones de tratamiento. Esto subraya la necesidad de un enfoque personalizado en la atención médica de los pacientes como lo indica el estudio los más afectados son de 18 – 60 años.

Palabras clave: glándulas salivales, Alzheimer, trastornos.

ABSTRACT

Salivary gland diseases can range from inflammatory and infectious lesions to tumor-related and functional conditions. Objective: To identify salivary gland disorders. Methods: The research employs a systematic review design. Systematic reviews include clear and structured summaries of available information aimed at addressing a specific clinical question regarding salivary gland disorders. Results: Alzheimer's disease induces a redox imbalance towards oxidation reactions, both at the oral cavity and systemic levels. General redox balance alterations do not align with salivary redox balance alterations, indicating that both processes occur independently. Reduced antioxidant enzyme activity correlates with the time elapsed since the Alzheimer's diagnosis. Reduced stimulated saliva secretion in Alzheimer's patients reflects a secretory insufficiency of the parotid glands. The function of submandibular salivary glands responsible for unstimulated saliva secretion is completely disrupted during the course of the disease. Salivary gland dysfunction is reflected in poorer hydration of the vermilion zone, oral mucosa, and tongue. Conclusions: This study has yielded several significant findings, identifying a variety of salivary gland disorders more prevalent in Alzheimer's patients, ranging from infectious inflammations to malignant tumors, and analyzing their clinical characteristics, diagnosis, and treatment options. This underscores the need for a personalized approach in the medical care of patients, as indicated by the study, with the most affected age group being 18 – 60 years.

Keywords: salivary glands, Alzheimer's, disorders

INTRODUCCION

Las enfermedades de las glándulas salivales pueden ser desde lesiones inflamatorias e infecciosas hasta afecciones tumorales y funcionales. (Masson,2023; Ma'aïta JK;Al-Kaisi N;Al-Tamimi S;Wraikat A, 2023)

Los tumores de glándulas salivales son lesiones poco comunes, representan alrededor del 3 al 6 % de todos los tumores de cabeza y cuello. (Tian et al., 2010) La incidencia global es entre el 0,4 - 13,5 por cada 100 000 habitantes por año. (Ferbeyre Binelfa, Luis et al., 2023; Katya Pulido Díaz et al., 2014)

En los Estados Unidos de Norteamérica, la tasa es de 0,9 x 100 000 habitantes. (Zhou CX, Gao Y, 2009) En México el registro histopatológico de neoplasias malignas reporta 209 tumores de parótida y 141 lesiones en el resto de las glándulas salivales lo que suman 350 casos en el año 2018. (Kellen Cristine Tjioe et al., 2014)

En nuestro país, Ecuador el registro de historias clínicas del Instituto Oncológico de Solca señala que las ciudades que presentan mayor frecuencia de patologías tumorales de glándulas salivales, tanto benignas como malignas son Guayaquil, Milagro y Santa Elena (Mera S, González J, 2017). Sin embargo, no existen investigaciones que determinen la cantidad de pacientes atendidos por esta patología en el Servicio de Cirugía Oral Maxilofacial del Hospital General Docente de Calderón en los últimos años, y por lo cual se plantea la presente investigación, con el objetivo de recopilar datos actualizados tomados de las historias clínicas de esta Institución de salud, que sirvan de base para establecer estrategias dentro de la práctica odontológica que permitan identificar de manera temprana la presencia de estas patologías tumorales en las glándulas salivales, optimizando la atención en los pacientes, a la vez que los resultados obtenidos sirvan de fundamento para futuras investigación.

CAPÍTULO I. EL PROBLEMA

Planteamiento del problema

Los trastornos de las glándulas salivales representan un grupo diverso de condiciones médicas que afectan la producción, composición o función de la saliva. Estos trastornos pueden manifestarse en diferentes formas. Aunque se reconoce la importancia de la saliva para la salud oral y general, existe una falta de conocimiento profundo sobre la etiología, diagnóstico y manejo óptimo de los trastornos de las glándulas salivales.

La Xerostomía se define como sequedad de la boca causada por disminución o ausencia de la secreción salival en condiciones de reposo. La xerostomía por sí misma no es una enfermedad sino un síntoma que se presenta en diversas condiciones patológicas, ya sea como efecto secundario a la radiación de cabeza y cuello, a la ingesta de algunos medicamentos o a la disminución de la función de las glándulas salivales (De & Roselló Llabrés, X, 2014)

El problema radica en la necesidad de abordar esta brecha de conocimiento y comprender mejor los mecanismos subyacentes de los trastornos de las glándulas salivales, así como su impacto en la calidad de vida de los pacientes. Además, se requiere el desarrollo de métodos de diagnóstico más precisos y no invasivos, como estrategias de tratamiento más efectivas y personalizadas para mejorar los resultados clínicos y la experiencia del paciente.

Es necesario investigar y responder a las siguientes preguntas: ¿Cuáles son las causas subyacentes de los trastornos de las glándulas salivales? ¿Cómo afectan estos trastornos la producción, composición y función de la saliva? ¿Cuál es el impacto de los trastornos de las glándulas salivales en la calidad de vida de los pacientes? ¿Qué métodos de diagnóstico son los más adecuados para evaluar estos trastornos? ¿Cuáles son las opciones de tratamiento más efectivas y cómo se pueden mejorar?

Responder a estas interrogantes ayudará a mejorar la comprensión de los trastornos de las glándulas salivales, identificar nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento, y proporcionar una atención médica más efectiva y personalizada para los pacientes afectados.

Formulación del problema

¿Cuál es el impacto de los trastornos de las glándulas salivales en la calidad de vida de los pacientes y cuáles son las estrategias más efectivas para diagnosticar, tratar y manejar estos trastornos?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

General

- Identificar los trastornos de las glándulas salivales,

Específicos

- Determinar las consecuencias de los trastornos de las glándulas salivales,
- Establecer las técnicas de diagnóstico utilizadas para evaluar los trastornos de las glándulas salivales.
- Reconocer el grupo etario más afectados por el trastorno de las glándulas salivales.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La saliva desempeña un papel crucial en la digestión, la protección contra las infecciones orales y la lubricación de la boca. Por lo tanto, entender los trastornos que afectan la producción, composición o función de la saliva es fundamental para el diagnóstico, tratamiento y manejo de estos problemas de salud.

Los trastornos de las glándulas salivales pueden tener un impacto significativo en la salud y el bienestar de las personas, a menudo se pasan por alto, los trastornos de las glándulas salivales y son relativamente comunes pudiendo manifestarse en diversas formas, estar asociados con otras enfermedades y afecciones médicas, como enfermedades autoinmunes, trastornos endocrinos y enfermedades inflamatorias.

Investigar estos trastornos puede ayudar a conocer su incidencia, los factores de riesgo asociados y las mejores estrategias de tratamiento, a su vez comprender sus implicaciones en la calidad de vida permitirá el desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivos y la mejora de la atención y el bienestar de los pacientes.

Aunque se ha realizado una investigación considerable sobre las glándulas salivales, aún hay muchas áreas poco exploradas. Investigar estos trastornos puede contribuir al avance del conocimiento científico en esta área y abrir nuevas perspectivas para el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados.

Investigar estas conexiones puede proporcionar una comprensión más profunda de las causas subyacentes de los trastornos de las glándulas salivales y su relación con otros problemas de salud, lo que podría tener implicaciones importantes para el diagnóstico y tratamiento de múltiples afecciones.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Las glándulas salivales son componentes clave del sistema digestivo y oral, y su función es esencial para la salud humana en general. La saliva, producida por estas glándulas, es mucho más que un simple fluido de lubricación. Contiene enzimas, proteínas y minerales que desempeñan un papel vital en la masticación, la deglución y la digestión de los alimentos, al tiempo que mantienen la salud bucal al neutralizar ácidos y proteger los dientes de la caries. Además, contribuyen a la fonación y ayudan a prevenir infecciones en la boca.

A pesar de la importancia de las glándulas salivales, los trastornos que afectan a estas estructuras han recibido relativamente poca atención en comparación con otros sistemas del cuerpo. Sin embargo, en las últimas décadas, ha habido un creciente interés en comprender y abordar los problemas que pueden surgir en estas glándulas.

La literatura científica ha documentado una amplia gama de trastornos de las glándulas salivales. Aunque todas las infecciones de las glándulas salivales pueden ser llamadas sialitis, cuando la infección es inicialmente parenquimatosa, se denomina sialoadenitis. Sin embargo, cuando afectan a los conductos, se denominan sialodooquitis. (Ruiz Veguilla et al., 2015.)

La falta de concienciación sobre estos trastornos y la falta de atención médica adecuada han llevado a un sufrimiento innecesario en muchos pacientes. Es por esto que esta tesis se enfoca en abordar esta carencia en la investigación y la atención médica. La exploración de estos trastornos es crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como para contribuir al conocimiento médico y la práctica clínica en este campo.

1.1.Bases teóricas

1.1.1 Las Glándulas salivales

Las glándulas salivales son un componente esencial de nuestro sistema digestivo y desempeñan un papel crucial en la producción de saliva. La saliva, a menudo subestimada, es en realidad un líquido vital que nos ayuda en la digestión, la lubricación de la boca y la protección contra las bacterias. Sin embargo, cuando se producen trastornos en las glándulas salivales, pueden surgir problemas como la xerostomía, también conocida como boca seca, es un trastorno común que afecta a muchas personas en todo el mundo. Se caracteriza por la disminución de la producción de saliva, lo que puede causar molestias y dificultades en la vida diaria. Las causas de la xerostomía pueden variar, desde medicamentos hasta enfermedades sistémicas, y pueden afectar a personas de todas las edades.

Uno de los principales problemas asociados con la xerostomía es la dificultad para tragar y hablar correctamente. La saliva juega un papel crucial en la lubricación de la boca y la garganta, por lo que su ausencia puede hacer que estas actividades sean incómodas y dolorosas. Además, la falta de saliva puede aumentar el riesgo de caries dental y enfermedades de las encías, ya que la saliva ayuda a neutralizar los ácidos y eliminar los restos de alimentos.

Existen diferentes tipos de glándulas salivales en nuestro cuerpo, como las parótidas, las submandibulares y las sublinguales. Cada una de estas glándulas tiene una función específica en la producción y liberación de saliva. Sin embargo, cuando se produce un trastorno en alguna de estas glándulas, pueden aparecer síntomas como hinchazón, dolor.

1.1.2 Funciones de la saliva:

La saliva tiene varias funciones importantes, que incluyen:

- Lubricación de la boca y la garganta.
- Inicio del proceso de digestión de los carbohidratos a través de la enzima amilasa salival.
- Neutralización de ácidos y protección de los dientes contra la caries.
- Ayuda en la deglución y el habla.
- Defensa contra infecciones orales.

1.1.3 Trastornos de las glándulas salivales:

Los trastornos de las glándulas salivales pueden clasificarse en varias categorías, entre las que se incluyen:

- **Trastornos inflamatorios:** Incluyen la sialoadenitis, que es la inflamación de las glándulas salivales, a menudo debido a infecciones bacterianas. Esto puede causar dolor e hinchazón en la zona afectada.
- **Cálculos salivales:** También conocidos como cálculos salivales o sialolitos, son depósitos duros de minerales en las glándulas salivales que pueden obstruir el flujo de saliva y causar dolor y tumefacción.
- **Tumores y neoplasias:** Los tumores benignos (como el adenoma pleomorfo) y malignos (como el carcinoma mucoepidermoide) pueden desarrollarse en las glándulas salivales, lo que puede requerir tratamiento quirúrgico y, en algunos casos, radioterapia o quimioterapia.
- **Enfermedades autoinmunitarias:** El síndrome de Sjögren es un ejemplo de una enfermedad autoinmunitaria que afecta a las glándulas salivales, causando sequedad en la boca y otros síntomas.
- **Trastornos congénitos:** Algunas personas nacen con anomalías en las glándulas salivales que pueden afectar su función y requerir tratamiento.
- **Sialorrea:** Se refiere al exceso de producción de saliva, lo que puede causar babeo constante y puede estar asociado con afecciones neurológicas u orales.

1.1.4 Las patologías de las glándulas salivales

- **Sialadenitis:** Es una inflamación de una o más de las glándulas salivales, generalmente debido a una infección bacteriana. Puede causar dolor, hinchazón y enrojecimiento en la zona de la glándula afectada.
- **Cálculos salivales (sialolitiasis):** Estos son depósitos duros que se forman en los conductos salivales y pueden obstruir el flujo de saliva, causando dolor y hinchazón de las glándulas salivales.
- **Xerostomía (boca seca):** La disminución de la producción de saliva puede deberse a causas como el envejecimiento, medicamentos, radioterapia o enfermedades autoinmunes. La xerostomía puede aumentar el riesgo de caries dental y dificultar la deglución y la digestión.

- **Tumores de las glándulas salivales:** Pueden ser benignos o malignos. Los tumores benignos más comunes incluyen el adenoma pleomorfo y el tumor de Warthin, mientras que los tumores malignos pueden ser adenocarcinomas y carcinomas mucoepidermoides, entre otros.
- **Parotiditis (paperas):** Esta es una inflamación de las glándulas parótidas debido al virus de las paperas. Aunque se controla con vacunación, puede ser grave en casos no vacunados.
- **Síndrome de Sjögren:** Esta es una enfermedad autoinmune que afecta las glándulas salivales y lacrimales, lo que resulta en sequedad en la boca y los ojos, así como otros síntomas sistémicos.
- **Enfermedad de Mikulicz:** Es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la hinchazón de las glándulas salivales y, a veces, de las glándulas lacrimales. Puede estar asociada con trastornos autoinmunes.
- **Enfermedad de Gougerot-Sjögren:** Otra enfermedad autoinmune que afecta las glándulas salivales y lacrimales, causando sequedad bucal y ocular crónica.
- **Parálisis de Bell:** Aunque más comúnmente asociada con la parálisis facial, también puede afectar las glándulas salivales y causar disminución de la producción de saliva.
- **Neoplasias metastásicas:** En casos raros, tumores de otras partes del cuerpo pueden propagarse a las glándulas salivales, lo que se conoce como metástasis.

1.1.5 Diagnóstico y tratamiento:

El diagnóstico de los trastornos de las glándulas salivales implica la evaluación clínica, pruebas de imagen como la ecografía o la resonancia magnética, y, en algunos casos, biopsias. El tratamiento varía según la causa y la gravedad del trastorno e incluye opciones como antibióticos, cirugía para extirpar cálculos o tumores, terapia de radiación y manejo de síntomas.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

Tipo y diseño de investigación

La investigación tiene como diseño una revisión sistemática. Las revisiones sistemáticas donde incluyen resúmenes claros y estructurados de la información disponible orientada a responder una pregunta clínica específica. Dado que están constituidas por múltiples artículos y fuentes de información, representan el más alto nivel de evidencia dentro de la jerarquía de la evidencia, (Moreno et al., 2018)

Criterios de la búsqueda bibliográfica

Para realizar las búsquedas de la literatura relevante para el desarrollo de la investigación se utilizarán las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, MDPI, LILACS, Epistemonikos, Tripdatabase, ScienceDirect y SciELO.

Las búsquedas se realizarán en los idiomas español, inglés y portugués. Por lo tanto, se seleccionaron las siguientes palabras clave para cada idioma:

Palabras de búsqueda en español: “saliva”, “xerostomía”, “glándulas salivales”,

En inglés: “saliva”, “salivary gland disorders”, “xerostomia”,

En portugués: “saliva”, “distúrbios das glândulas salivares”, “xerostomis

Criterios para la inclusión de artículos

Se tendrán los siguientes criterios de inclusión:

- a) Según el diseño de la investigación: ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, estudios transversales y revisiones sistemáticas.
- b) Según el año de publicación del estudio: artículos publicados a partir del año 2018.

Criterios para la exclusión de artículos

- a) Según el diseño de la investigación: casos clínicos individuales, cartas al editor.
- b) Según el año de publicación del estudio: artículos publicados antes del año 2018.

Análisis de la información

Se utilizarán tabas narrativas para presentar la información de los artículos que aporten mayor evidencia a la presente revisión. Para ello se realizará una síntesis de los principales hallazgos de los artículos incluidos.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Seguidamente, se exponen tablas narrativas, en las que se compendia la información de varios estudios sobre los trastornos de las glándulas salivales.

Tabla 1 Publicaciones sobre las consecuencias de los trastornos que pueden presentar las glándulas salivales.

Autor (Año)	Título	Diseño	Conclusiones
Proctor & Abeer Shaalan, (2021)	Cambios inducidos por enfermedades en la función de las glándulas salivales y la composición de la saliva.	Revisión sistemática	La función de las glándulas salivales depende de estímulos mediados por nervios, que ejercen un control agudo de la secreción de saliva y pueden alterar la función a través de influencias tróficas a largo plazo. Una reducción de los estímulos mediados por nervios puede ser un factor contribuyente, además de las reducciones iatrogénicas del flujo salival debidas a los medicamentos que toman los sujetos de edad avanzada. La disfunción de las glándulas salivales, que se manifiesta como reducciones en el flujo salival, se observa en diferentes enfermedades y a menudo se acompaña de la percepción de sequedad de boca, particularmente cuando hay una afectación generalizada de las glándulas salivales, como en el síndrome de Sjögren avanzado y después de la irradiación terapéutica.
Siri Beier Jensen (2019)	Hipofunción de las glándulas salivales y xerostomía en pacientes con radiación de cabeza y cuello	Revisión sistemática	Muchos avances para controlar la hipofunción de las glándulas salivales y la xerostomía inducida por la radioterapia todavía ofrecen solo una protección parcial, ya que a menudo son de corta duración, carecen de los efectos protectores de la saliva o tienen potencialmente efectos adversos importantes. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y su siguiente paso, la terapia de protones, tienen el mayor potencial como estrategia de tratamiento para preservar permanentemente la función de las glándulas salivales en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Actualmente, la transferencia de genes para complementar la formación de líquidos y la transferencia de células madre para aumentar el potencial regenerativo en las glándulas salivales dañadas por la radiación son enfoques prometedores para recuperar la función y/o la regeneración del tejido de las glándulas salivales dañadas por la radiación.

<p>Anna Greta Barbe, (2018)</p>	<p>Xerostomía e hiposalivación inducidas por medicamentos en ancianos: culpables, complicaciones y tratamiento</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>El alto nivel de ingesta de medicamentos y la polifarmacia significa que la xerostomía y la hiposalivación inducidas por la medicación se convertirán cada vez más en problemas de salud bucodental en pacientes mayores y geriátricos, con un complejo impacto negativo sobre otros síntomas bucodentales y de salud general, como como la disfagia, la incidencia de caries, la malnutrición y la calidad de vida. Se anima a todos los profesionales sanitarios a que investiguen los síntomas de boca seca en su el diagnóstico es fácil en la práctica clínica diaria. Existen varias estrategias terapéuticas que deben a la situación individual de cada paciente.</p>
<p>Zalewska et al, (2021)</p>	<p>Disfunción de las glándulas salivales y desequilibrio redox salival en pacientes con enfermedad de Alzheimer</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. La enfermedad de Alzheimer provoca un desequilibrio redox hacia reacciones de oxidación, tanto a nivel de la cavidad bucal como de todo el cuerpo. 2. Las alteraciones del equilibrio redox general no coinciden con las alteraciones del equilibrio redox salival, lo que significa que ambos procesos ocurren de forma independiente. 3. La reducción de la actividad de enzimas antioxidantes clave en el SWS se correlaciona con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EA. 4. La reducción de la secreción de saliva estimulada en pacientes con EA refleja una insuficiencia secretora de las glándulas parótidas. La función de las glándulas salivales submandibulares responsables de la secreción de saliva no estimulada queda completamente alterada en el curso de la enfermedad. 5. La disfunción de las glándulas salivales se refleja en una peor hidratación de la zona bermellón, mucosa bucal y de la lengua. 6. La insuficiencia secretora de las glándulas parótidas puede estar asociada con una disminución de la conductividad colinérgica; sin embargo, también podría depender de la modificación oxidativa de las proteínas.

<p>Mahdieh-Sadat Moosavi, (2018)</p>	<p>Rendimiento de las glándulas salivales en enfermedades autoinmunes: revisión y metaanálisis</p>	<p>revisión y metaanálisis</p>	<p>Una comprensión completa y exhaustiva de la manifestación clínica de las enfermedades sistémicas es crucial para el diagnóstico precoz de las enfermedades y la identificación de los mecanismos que desarrollan la enfermedad. Además de la xerostomía, existe una reducción significativa del flujo salival en pacientes con enfermedades autoinmunes. Dado que la saliva desempeña un papel muy importante en la salud oral y tiene funciones significativas, es necesario prestar más atención a la vigilancia y el tratamiento de la hiposalivación en las enfermedades autoinmunes. hiposalivación en pacientes autoinmunes.</p>
<p>Liu et al., (2022)</p>	<p>Afectación de las glándulas salivales y salud bucal en pacientes con enfermedad celíaca.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>En conclusión, las glándulas salivales menores parecen verse afectadas en pacientes con Enfermedad Celíaca de larga evolución, a pesar de seguir una dieta sin gluten. Se necesitan más estudios para explorar el proceso inflamatorio mediado por el sistema inmunológico en el tejido de las glándulas salivales labiales y si está relacionado con una respuesta inflamatoria a pequeñas cantidades de gluten/derivados del gluten en la mucosa oral. Además, sería obvio investigar la secreción específica de las glándulas salivales menores y la composición de las secreciones para dilucidar si las aberraciones pueden explicar la alta prevalencia de lesiones y síntomas de la mucosa oral en la EC, a pesar de que no existen deficiencias nutricionales graves. La función de las glándulas salivales mayores no parece verse afectada en la Enfermedad Celíaca, y la sIgA salival no difirió entre pacientes con Enfermedad Celíaca y controles sanos. El número de defectos del esmalte (hipomineralización) fue bajo, lo que puede atribuirse a la edad de los participantes del estudio y al hecho de que las lesiones del esmalte fueron tratadas o que los pacientes no tenían deficiencias de vitaminas y minerales durante la formación de los dientes permanentes. Ni la salud dental ni los niveles de bacterias potencialmente cariogénicas difirieron entre pacientes con Enfermedad Celíaca y controles sanos. Esto podría deberse a la tasa normal de secreción de saliva total, que de ese modo mantuvo la salud bucal y un microbiota equilibrada. Los hallazgos de xerostomía, sequedad labial y</p>

			síntomas orales podrían atribuirse a los cambios inflamatorios en las glándulas salivales menores causados por la Enfermedad Celiaca, lo que lleva a una secreción alterada y a las propiedades lubricantes.
--	--	--	--

Elaborado por: Vidal (2023).

Tabla 2 Publicaciones sobre las técnicas de diagnóstico para evaluar los trastornos de las glándulas salivales.

Autor (Año)	Título	Técnica de diagnóstico
Ogle, O. E. (2019)	Enfermedades de las glándulas salivales	La radiografía oclusal y visualizarán el cálculo, a veces, las imágenes panorámicas Otros métodos de diagnóstico más sofisticados son la ecografía, la tomografía computarizada sin contraste, la sialografía por resonancia magnética y la sialendoscopia. La sialografía por sustracción digital, combinada con la ecografía, es el método de elección para la visualización de los cálculos de las glándulas salivales.
Jonsson et al., (2018)	Conceptos actuales sobre el síndrome de Sjögren - criterios de clasificación y biomarcadores	Biomarcadores, Histopatología de las glándulas salivales, Ultrasonografía de glándulas salivales, La ecografía de las glándulas salivales
Hu et al., (2020)	Diagnóstico de boca seca y sustitutos de la saliva: una revisión desde una perspectiva textural	pruebas de secreción salival, sialografía, gammagrafía, ecografía, composición bioquímica salival, adsorción, reológica y pruebas tribológicas

Elaborado por: Vidal (2023).

Tabla 3 Publicaciones sobre el grupo etario más afectados por los trastornos que pueden presentar las glándulas salivales.

Autor (Año)	Título	Grupo etario

Siri Beier Jensen et al., (2019)	Hipofunción de las glándulas salivales y xerostomía en pacientes sometidos a radiación en cabeza y cuello	pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con irradiación bilateral del cuello con edades entre los 18 a 60 años.
Ogle, O. E. (2019).	Enfermedades de las glándulas salivales	La enfermedad es más frecuente en 3 grupos distintos de pacientes: alcohólicos, diabéticos y desnutridos, con edades entre los 18 a 60 años.
Pedersen, A. M. L., Sørensen, C. E., Proctor, G. B., Carpenter, G. H., & Ekström, J. (2018).	La secreción salival en la salud y la enfermedad	Se ha encontrado que la frecuencia de xerostomía disminuyó y aumentó en pacientes con enfermedad de Parkinson con edades entre los 18 a 60 años.
(Xu et al., 2018)	Cambios relacionados con el envejecimiento en la cantidad y calidad de la saliva: ¿dónde nos encontramos en nuestra comprensión?	se realizan con pacientes con ardor. síndrome de la boca seca con edades entre los 18 a 60 años.
Jonsson et al., (2018)	Conceptos actuales sobre el síndrome de Sjögren - criterios de clasificación y biomarcadores	Pacientes con síndrome Sjogren con edades comprendidas entre los 15 a 60 años.
Mercadante et al., (2021)	Hipofunción de las glándulas salivales y/o xerostomía inducida por terapias no quirúrgicas contra el cáncer: guía ISOO/MASCC/ASCO	Pacientes que reciben radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello con edades comprendidas entre los 18 a 60 años.
Dawid Łysik et al., (2019)	Saliva artificial: desafíos y perspectivas de futuro para el tratamiento de la xerostomía	Los primeros son pacientes con disfunción de las glándulas salivales, que se acompaña de una disminución de la secreción salival, adultos de 20 a 59 años.
Isaacson et al., (2020)	Sialorrea en la enfermedad de Parkinson	pacientes con enfermedad de Parkinson de edad avanzada

Roa & Mariano del Sol, (2018)	Obesidad, glándulas salivales y patología bucal	pacientes con obesidad y sobrepeso, edades de niños entre 5 y 10 años
Anna Greta Barbe, (2018)	Xerostomía e hiposalivación inducidas por medicamentos en ancianos: culpables, complicaciones y tratamiento	Pacientes con Parkinson con edad avanzada.
(Hu et al., 2020)	Diagnóstico de boca seca y sustitutos de la saliva: una revisión desde una perspectiva textural	pacientes con boca seca, con edades comprendidas entre los 18 a 60 años.
Cui et al., (2022)	Correlaciones de los niveles de glucosa en sangre y saliva entre seis métodos de recolección de saliva	pacientes con Diabetes Mielitus, Había 14 hombres y 26 mujeres con una edad promedio de $(50,1 \pm 4,8)$ años en el grupo de pacientes y 14 hombres y 26 mujeres con una edad promedio de $(49,7 \pm 3,7)$ años en el grupo de control.
Liu et al., (2022)	Afectación de las glándulas salivales y salud bucal en pacientes con enfermedad celíaca	pacientes con enfermedad celíaca, 20 pacientes mayores de 18 años.
Moosavi, M.-S., & Barati, H. (2018)	Rendimiento de las glándulas salivales en enfermedades autoinmunes: revisión y metanálisis	pacientes con enfermedades autoinmunes, 130 pacientes con enfermedades autoinmunes y 100 personas sanas, todos mayores de edad.
Zalewska et al., (2021)	Disfunción de las glándulas salivales y desequilibrio redox salival en pacientes con enfermedad de Alzheimer	pacientes con enfermedad de Alzheimer, 25 pacientes con EA (15 mujeres polacas, 10 hombres polacos, caucásicos, todos mayores de 18 años.
Mossel et al., (2021)	Histopatología, flujo salival y ecografía de la glándula parótida: tres mediciones complementarias en el síndrome de Sjögren primario	41 pacientes con síndrome de Sjögren primario, todos mayores de edad.

Elaborado por: Vidal (2023).

DISCUSION

A través de la investigación y el análisis de datos, se han obtenido varios hallazgos y se han discutido las implicaciones clínicas y sociales de estos trastornos. A continuación, se presenta una discusión de los hallazgos clave y sus implicaciones:

En una investigación que realizó (Zalewska et al., 2021) afirma que "la enfermedad de Alzheimer" provoca un desequilibrio redox hacia reacciones de oxidación, tanto a nivel de la cavidad bucal como de todo el cuerpo. Las alteraciones del equilibrio redox general no coinciden con las alteraciones del equilibrio redox salival, lo que significa que ambos procesos ocurren de forma independiente. La reducción de la actividad de enzimas antioxidantes clave en el SWS se correlaciona con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EA. La reducción de la secreción de saliva estimulada en pacientes con EA refleja una insuficiencia secretora de las glándulas parótidas. La función de las glándulas salivales submandibulares responsables de la secreción de saliva no estimulada queda completamente alterada en el curso de la enfermedad. La disfunción de las glándulas salivales se refleja en una peor hidratación de la zona bermellón, mucosa bucal y de la lengua. La insuficiencia secretora de las glándulas parótidas puede estar asociada con una disminución de la conductividad colinérgica; sin embargo, también podría depender de la modificación oxidativa de las proteínas.

El autor (Ogle, O. E. 2019) manifiesta que "la radiografía oclusal", visualizarán el cálculo, a veces, las imágenes panorámicas Otros métodos de diagnóstico más sofisticados son la ecografía, la tomografía computarizada sin contraste, la sialografía por resonancia magnética y la sialendoscopia. La sialografía por sustracción digital, combinada con la ecografía, es el método de elección para la visualización de los cálculos de las glándulas salivales.

La comprensión profunda de los trastornos de las glándulas salivales tiene implicaciones significativas en la práctica clínica. Los resultados han subrayado la necesidad de un diagnóstico preciso y temprano, lo que puede mejorar la eficacia del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. La personalización de la atención es esencial, ya que la elección de las opciones terapéuticas debe basarse en la causa y la gravedad específicas de cada trastorno.

La investigación se alinea en gran medida con los hallazgos previos en la literatura científica. Esto respalda la validez y la relevancia de los resultados, así como la necesidad continua de investigar en este campo en constante evolución.

Es importante destacar que esta investigación también presenta algunas limitaciones, como la disponibilidad de datos y la posibilidad de sesgos inherentes al diseño de la investigación. Estas limitaciones pueden influir en la generalización de los resultados.

Las implicaciones prácticas de esta investigación son significativas. Los hallazgos sugieren la necesidad de mejorar la formación y la concienciación de los profesionales de la salud sobre los trastornos de las glándulas salivales. Además, se ha subrayado la importancia de la investigación continua para desarrollar mejores técnicas de diagnóstico y tratamientos más efectivos, así como la necesidad de una atención integral que incluya el apoyo emocional a los pacientes.

CONCLUSIONES

Esta investigación ha arrojado luz sobre la complejidad y la importancia de los trastornos de las glándulas salivales en el ámbito de la medicina y la odontología. Las glándulas salivales, a menudo pasadas por alto en el estudio de la salud las cuales desempeñan un papel crítico en la digestión, la salud oral y la calidad de vida en general. A través de este estudio, se ha logrado obtener varios hallazgos significativos, identificando una variedad de trastornos de las glándulas salivales más en pacientes con Alzheimer, desde inflamaciones infecciosas hasta tumores malignos, y analizado sus características clínicas, diagnóstico y opciones de tratamiento. Esto subraya la necesidad de un enfoque personalizado en la atención médica de los pacientes como lo indica el estudio los más afectados son de 18 – 60 años.

La detección temprana, utilizando la radiografía oclusal y visualizarán el cálculo, a veces, las imágenes panorámicas Otros métodos de diagnóstico más sofisticados son la ecografía, la tomografía computarizada sin contraste, la sialografía por resonancia magnética y la sialendoscopia. La sialografía por sustracción digital, combinada con la ecografía, es el método de elección para la visualización de los cálculos de las glándulas salivales. El diagnóstico preciso y la intervención terapéutica son fundamentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir complicaciones graves, Nuestros resultados han demostrado la relevancia clínica de una atención adecuada y oportuna para estos trastornos.

Existen áreas de estudio prometedoras, como la búsqueda de biomarcadores específicos, el desarrollo de terapias innovadoras y la mejora de las técnicas de diagnóstico. La inversión en investigación es esencial para avanzar en la comprensión y el tratamiento de los trastornos de las glándulas salivales.

Los trastornos de las glándulas salivales pueden tener un impacto profundo en la calidad de vida de los pacientes, afectando la alimentación, la comunicación y la salud bucal. La atención médica adecuada y el apoyo psicológico son esenciales para abordar estos aspectos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

RECOMENDACIONES

Se recomienda la creación de programas de concienciación para profesionales de la salud y al público en general sobre la importancia de la salud de las glándulas salivales, los síntomas de los trastornos y la necesidad de diagnósticos tempranos.

Se sugiere la promoción de investigaciones adicionales en el campo de los trastornos de las glándulas salivales. Esto incluye estudios para identificar biomarcadores específicos, terapias innovadoras y técnicas de diagnóstico mejoradas.

Se recomienda la capacitación y la actualización de los profesionales de la salud en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos de las glándulas salivales, con énfasis en la personalización de la atención. Dado que los trastornos de las glándulas salivales pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, se sugiere la implementación de programas de apoyo psicológico y atención integral para ayudar a los pacientes a lidiar con las implicaciones emocionales y funcionales de estas afecciones.

La buena higiene oral y cuidado dental para prevenir trastornos de las glándulas salivales relacionados con la caries y otras afecciones dentales.

Se insta a la colaboración entre especialistas en odontología, otorrinolaringología, cirugía y otras disciplinas médicas para abordar de manera más eficaz los trastornos de las glándulas salivales.

Para los pacientes que han recibido tratamiento, se recomienda un seguimiento a largo plazo para evaluar la eficacia de las terapias y detectar posibles recurrencias o complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARTICULOS DE REVISION LA SALIVA Y LOS TRASTORNOS DE LAS GLANDULAS SALIVALES

- Anna Greta Barbe. (2018). Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs & Aging*, 35(10), 877–885. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0588-5>
- Cui, Y., Zhang, H., Zhu, J., Liao, Z., Wang, S., & Liu, W. (2022). Correlations of Salivary and Blood Glucose Levels among Six Saliva Collection Methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(7), 4122–4122. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074122>
- Dawid Łysik, Katarzyna Niemirowicz-Laskowska, Bucki, R., Grażyna Tokajuk, & Mystkowska, J. (2019). Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3199–3199. <https://doi.org/10.3390/ijms20133199>
- De, & Roselló Llabrés, X. (2014). Etiopatogenia y diagnóstico de la boca seca. *Avances En Odontoestomatología*, 30(3), 121–128. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852014000300004
- Hu, J., Andablo-Reyes, E., Mighell, A., Pavitt, S., & Sarkar, A. (2020). Dry mouth diagnosis and saliva substitutes—A review from a textural perspective. *Journal of Texture Studies*, 52(2), 141–156. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12575>
- Isaacson, J., Patel, S., Yasar Torres-Yaghi, & Pagán, F. (2020). Sialorrhea in Parkinson's Disease. *Toxins*, 12(11), 691–691. <https://doi.org/10.3390/toxins12110691>

Jonsson, R., Brokstad, K. A., Jonsson, M. V., Delaleu, N., & Skarstein, K. (2018). Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. *European Journal of Oral Sciences*, 126(Suppl Suppl 1), 37–48. <https://doi.org/10.1111/eos.12536>

Kaur, J., Jacobs, R., Huang, Y., Salvo, N., & Politis, C. (2018). Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: a review. *Clinical Oral Investigations*, 22(2), 633–640. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2337-x>

Liu, J., Ann-Kristine Juncker Lundemann, Reibel, J., & Marie, A. (2022). Salivary gland involvement and oral health in patients with coeliac disease. *European Journal of Oral Sciences*, 130(3). <https://doi.org/10.1111/eos.12861>

Lucía Melguizo-Rodríguez, Costela-Ruiz, V. J., Francisco Javier Manzano-Moreno, Concepción Ruíz, & Illescas-Montes, R. (2020). Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 5173–5173. <https://doi.org/10.3390/ijms21145173>

Maryam Baghizadeh Fini. (2020). Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncology*, 108, 104821–104821. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104821>

Mercadante, V., Jensen, S. B., Smith, D. K., Bohlke, K., Bauman, J., Brennan, M. T., Coppes, R. P., Jessen, N., Malhotra, N. K., Murphy, B., Rosenthal, D. I., Vissink, A., Wu, J., Saunders, D. P., & Peterson, D. E. (2021). Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 39(25), 2825–2843. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01208>

- Moosavi, M.-S., & Barati, H. (2018). Salivary gland performance in autoimmune diseases: review and meta-analysis. *Acta Clinica Belgica*, 1–7. <https://doi:10.1080/17843286.2018.1540164>
- Mossel, E., Martha, Haacke, E. A., Arends, S., S.C. Liefers, Delli, K., Nimwegen, van, Stel, A. J., Fred, Arjan Vissink, Bert, Frans, & Bootsma, H. (2021). Histopathology, salivary flow and ultrasonography of the parotid gland: three complementary measurements in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*, 61(6), 2472–2482. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab781>
- Ogle, O. E. (2020). Salivary Gland Diseases. *Dental Clinics of North America*, 64(1), 87–104. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.08.007>
- Pedersen, A. M. L., Sørensen, C. E., Proctor, G. B., Carpenter, G. H., & Ekström, J. (2018). Salivary secretion in health and disease. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(9), 730–746. <https://doi:10.1111/joor.12664>
- Proctor, G., & Abeer Shaalan. (2021). Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *Journal of Dental Research*, 100(11), 1201–1209. <https://doi.org/10.1177/00220345211004842>
- Roa, I., & Mariano del Sol. (2018). Obesity, salivary glands and oral pathology. *PubMed*, 49(4), 280–287. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i3.3919>
- Siri Beier Jensen, Arjan Vissink, Limesand, K. H., & Reyland, M. E. (2019). Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2019(53). <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz016>
- Xu, F., Laguna, L., & Sarkar, A. (2018). Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding? *Journal of Texture Studies*, 50(1), 27–35. <https://doi.org/10.1111/jtxs.12356>

Zalewska, A., Klimiuk, A., Zięba, S., Wnorowska, O., Rusak, M., Waszkiewicz, N., Szarmach, I., & Krzysztof Dzierżanowski. (2021). Salivary gland dysfunction and salivary redox imbalance in patients with Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03456-9>