

Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y
Neurocirugía de Chile

Chile

Aguirre-Siancas, Elías Ernesto

Bases neurocientíficas de la función masticatoria y su efecto sobre el estrés y las
funciones cognitivas

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 55, núm. 1, abril, 2017, pp. 9-17

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331551004002>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

Bases neurocientíficas de la función masticatoria y su efecto sobre el estrés y las funciones cognitivas

Neuroscientific basis of the masticatory function and its effects on stress and cognitive functions

Elías Ernesto Aguirre-Siancas¹

The subtle neuroscientific mechanisms related to chewing evinces its functionality as a stimulator of different areas in the neocortex. This paper is a thorough review of the neuroscientific evidence related to the functionality of chewing and its impact on other and more complex processes, with the aim of presenting chewing as a physiological mechanism to counteract stress and ease important cognitive functions. Thus, becoming more visible as a marginal activity to pay attention, especially, within people prone to develop a decline on learning and memory functions.

Key words: Chewing, stress, stomatognathic system, memory, learning.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2017; 55 (1): 9-17

Introducción

La masticación es una de las funciones más importantes del sistema estomatognático^{1,2}, el cual se define como la unidad morfológica o sistema biológico que se encuentra localizado anatómicamente en el territorio cráneo-cérvico-facial comprendiendo básicamente las estructuras combinadas de la boca y los maxilares, siendo responsable tanto de la función masticatoria como de la deglución y de la fonoarticulación³.

La información sensitiva que parte del sistema estomatognático es llevada, principalmente, por el nervio trigémino hacia diversas estructuras del sistema nervioso central (SNC)^{2,4,5}. Dicha información sensitiva activa a diversas áreas dentro del tallo encefálico y del neocórtex, estando dichas

áreas involucradas en importantes funciones superiores⁵⁻⁷.

Esta revisión tiene como propósito actualizar y compendiar los actuales conocimientos sobre los mecanismos neurocientíficos que subyacen en la función masticatoria y a su vez exponer cómo esta función modula variados procesos en el SNC.

1. La función masticatoria

La función masticatoria es caracterizada por respuestas motoras, rítmicas y aprendidas, que combinan tanto actividades reflejas como voluntarias y que una vez iniciada continúa casi automáticamente, siendo sometida bajo control consciente tanto su inicio como su final³, pudiendo la masticación ser intencionalmente acelerada, lentificada o detenida⁸. La estimulación neural que

Recibido: 10/08/2016

Aceptado: 16/09/2016

El autor no presenta ningún tipo de conflicto de interés. No existió fuente de financiamiento para este trabajo.

¹ Sección Doctoral. Programa Doctoral en Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

proporciona la función masticatoria, sumando todas las veces al día que es desencadenada, es de aproximadamente una hora⁹. Durante dicho tiempo las distintas estructuras del sistema estomatognático son empleadas a fondo, y tanto la calidad de dicha función como la excitación que ella produce, dependen en última instancia de la naturaleza del alimento empleado^{1,9}.

La función masticatoria produce activación neural sobre el sistema estomatognático (Figura 1), dicha activación se inicia sobre receptores sensitivos especializados llamados propioceptores que se encuentran en diversas zonas de dicho sistema como la mucosa bucal que está conformada por la mucosa de carrillos, lengua, paladar duro y blando, labios y periodonto, la articulación temporomandibular y las fibras intrafusales de los diversos músculos masticatorios^{10,11}. De todas estas zonas parten las vías aferentes que llevan la información hacia el SNC, donde ésta es interpretada en áreas sensibles del neocórtex y del tallo encefálico de donde parten las vías eferentes que retornan hacia los componentes del sistema estomatognático¹⁰⁻¹².

2. *El generador central de patrones masticatorios*

Los circuitos neurales que dirigen la masticación, así como los que regulan la respiración, el caminar, la postura y la circulación sanguínea, se encuentran en la parte inferior del tronco encefálico⁸. El comando de este movimiento rítmico y

secuencial dado en la masticación es generado por una población neuronal denominada el generador central de patrones masticatorios (GCPm), descrito en diferentes tipos de mamíferos¹³⁻¹⁵. El GCPm se encuentra en la unión ponto-bulbar del tronco encefálico¹⁶; específicamente en la formación reticular bulbar medial entre la raíz motora del nervio trigémino y la oliva inferior¹⁵.

Por definición, un centro generador de patrones es capaz de producir una actividad rítmica, incluso en ausencia de estímulos ya sea desde vías descendentes superiores o desde vías periféricas¹³⁻¹⁷; aunque esto no quiere decir que estos estímulos no jueguen un papel importante en la conformación de la respuesta motora desde dicho centro generador (Figura 2); por el contrario, existe variabilidad entre cada ciclo masticatorio¹⁷. Esta variabilidad en el ritmo motor de la masticación ocurre porque las neuronas del GCPm son sometidas a mecanismos de retroalimentación desde los diversos estímulos que parten de los diferentes receptores periféricos del sistema estomatognático^{8,18}, y desde muchas áreas centrales como la corteza cerebral además de la amígdala, el hipotálamo, el núcleo pretectal anterior, el núcleo rojo, la sustancia gris periacueductal, los núcleos del rafe, el cerebelo y los ganglios basales, estando dichas áreas involucradas en actividades tan importantes en la vida del ser humano como son las emociones, los instintos, el gusto, el hambre y la discriminación entre los alimentos, la secreción salival y la deglución^{17,19,20}.

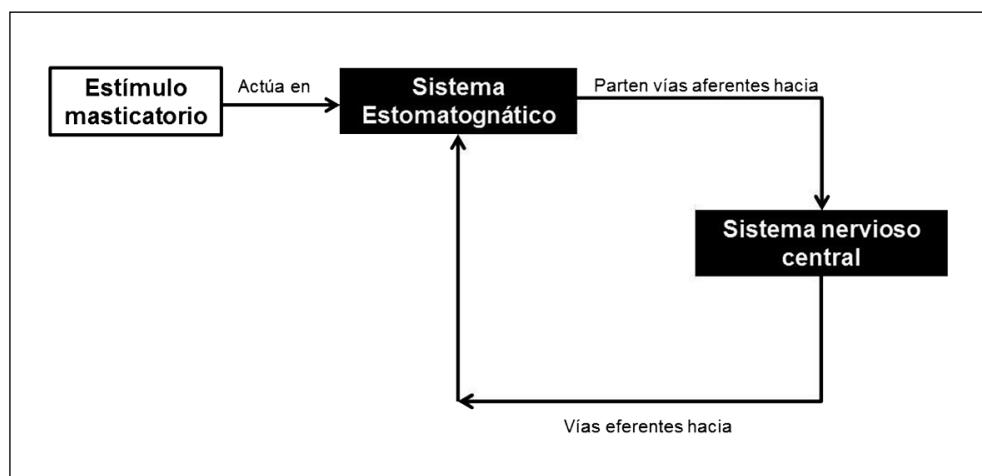


Figura 1. Vías activas de participación.

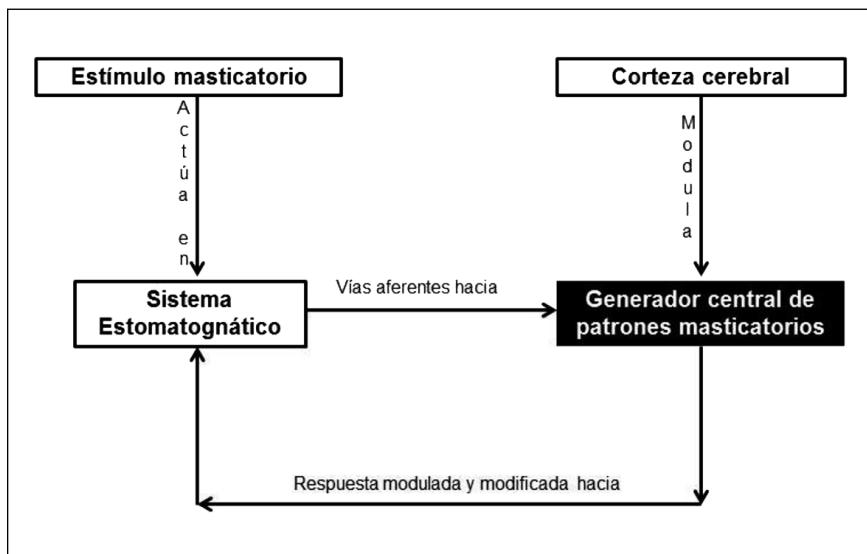


Figura 2. Mecanismos de retroalimentación en el generador central de patrones masticatorios.

3. Influencia de la activación masticatoria sobre el sistema nervioso central

En múltiples investigaciones realizadas mediante imagenología funcional en seres humanos, se ha encontrado que varias regiones del SNC se activan durante la masticación, estas incluyen a la corteza somatosensorial primaria, la corteza motora primaria, el área motora complementaria, el área premotora, la corteza prefrontal, la ínsula, la corteza parietal, el tálamo, el hipotálamo, el cuerpo estriado, el cerebelo, la corteza entorrinal y el hipocampo^{2,5,6,21-23}.

La masticación estimula principalmente las aferentes trigeminales que transmiten, desde los diferentes núcleos de dicho par craneal, la información sensitiva hacia el SNC⁵. Además, se ha referido que la masticación aumenta la producción salival del factor de crecimiento epidérmico y del factor de crecimiento nervioso, y que estos factores, mediante vías humorales, también llegarían al neocórtex e influirían en las actividades neuronales^{2,5}.

La estimulación masticatoria que llega al núcleo mesencefálico del trigémino activa vías aferentes que se proyectan hacia el cerebelo, el núcleo del hipogloso y a la formación reticular del tronco cerebral, la cual está relacionada con la activación de funciones superiores como la atención, la per-

cepción y el aprendizaje consciente; por lo tanto, las vías sensitivas que parten desde la cavidad oral podrían llegar a influir sobre dichas funciones^{5,7}. También se ha descrito que las vías neurales situadas en los núcleos trigeminales, llegan al tálamo contralateral y desde allí se proyectan hacia la corteza somatosensorial ipsolateral¹⁴. Dicha corteza somatosensorial también recibe aferentes desde la corteza homónima contralateral, a través del cuerpo calloso y desde la corteza motora primaria ipsolateral^{2,4,5}; a su vez, las neuronas de la corteza somatosensorial, proyectan sus axones hacia el núcleo talámico postero-ventral ipsolateral, la corteza parietal inferior y el área de asociación somatosensorial; esta última área de asociación tiene proyecciones recíprocas con la corteza entorrinal, la cual es la mayor fuente de información aferente hacia el giro dentado de la formación hipocampal^{2,5,7}. Debido a estas relaciones las vías aferentes que parten de la cavidad oral influirían en las funciones del hipocampo a través del tálamo y de la corteza entorrinal, y claramente se podría sugerir que una deficiencia en la función masticatoria podría relacionarse con algún grado de alteración en la memoria declaratoria, la cual es una de las actividades cognitivas con las que se relaciona al hipocampo^{1,2,5,7,24}.

4. Masticación y estrés

Se sabe que el estrés puede presagiar la pérdida de la salud en individuos vulnerables, tanto a nivel del SNC como de órganos periféricos, dicha vulnerabilidad está determinada por factores genéticos, conductuales y ambientales^{25,26,27}. El hipocampo, una estructura cerebral particularmente relacionada con la memoria declarativa, es un blanco vulnerable debido a los cambios asociados a la liberación de hormonas del estrés como el cortisol^{28,29}; sin embargo, se conoce que los efectos del estrés sobre el sistema nervioso no son necesariamente permanentes y debido a ello es posible realizar estrategias de prevención e intervenciones para su recuperación, las que incluyen agentes farmacéuticos y cambios en los hábitos diarios, dentro de estos últimos destacan las rutinas de ejercicios, el soporte social y los cambios dietéticos^{26,30}.

En los seres humanos, los actos de morderse las uñas, apretar los dientes y morder objetos se consideran como respuestas ante el estrés; así el masticar o el morder atenuarían las enfermedades inducidas por el estrés como úlceras gástricas y problemas cognitivos y psicológicos³¹. En trabajos experimentales en roedores, quienes masticaron o mordieron palillos de madera como mecanismos protectores contra diversas condiciones inductoras de estrés, se encontró disminución de los efectos del estrés sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (eje HHS) así como sobre el sistema nervioso autónomo, atenuándose la secreción de la hormona adrenocorticotropa y los niveles plasmáticos de corticoesteroides³¹⁻³⁶. También ha sido reportado, en un diseño experimental en roedores, que la masticación eficiente incrementa los receptores de glucocorticoides en la región CA1 del hipocampo, dicho incremento de receptores está implicado en la disminución, mediante retroalimentación negativa, de los niveles de glucocorticoides secretados por el eje HHS³⁷.

Por otra parte, se encontró en diversos diseños experimentales en seres humanos que la masticación disminuye la percepción del estrés, comparando los resultados entre grupos que masticaron goma de mascar vs grupos que no la masticaron, utilizando como instrumento inductor de estrés

la realización simultánea de diversas tareas en una computadora y con el apremio de hacerlo en un tiempo determinado^{32,38,39}. También se ha encontrado que la masticación activa al sistema serotonínérgetico, el cual regula los corticoesteroides inducidos por el estrés así como la ansiedad relacionada al estrés⁵. Además, la masticación activa la corteza prefrontal, la cual está implicada en el control del estrés, conduciendo en humanos a la disminución de marcadores salivales como el cortisol o la amilasa salival^{31,38,40,41}; aunque es adecuado resaltar que el cortisol salival está influido por muchas variables como son los niveles de estrógeno, el ejercicio regular o la condición física en general, además del propio ciclo circadiano de la hormona, por lo cual este marcador debe ser analizado dentro de un contexto más general^{42,43}. En base a las referencias expuestas claramente se puede desprender que la masticación eficiente influye positivamente en la regulación del estrés.

5. Masticación y funciones cognitivas

La función masticatoria es una fuente de estimulación sensorial que llega a diversas áreas del neocórtex, destacando entre ellas la formación hipocampal, sugiriéndose que la deficiencia masticatoria, y en general el deterioro de la salud oral, tiene una importante influencia sobre las funciones superiores, asociándose tales deficiencias con alteraciones en dichas funciones y en la aparición de demencia⁴⁴⁻⁵².

La disfunción masticatoria se ha asociado con disminución de las funciones de memoria y de aprendizaje^{46,53-57}. Diversos estudios experimentales en animales, han demostrado que alteraciones en la masticación son causa de anormalidades hipocampales a nivel anatómico, funcional y en última instancia molecular, como la disminución en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro, la cual es una proteína implicada en diversos procesos de plasticidad neuronal, y el decremento en la expresión de la proteína c-fos, el cual es un marcador de actividad neuronal, entre otras alteraciones⁵⁸⁻⁶⁴.

En ratones, la disfunción masticatoria inducida experimentalmente luego de extracciones

dentarias o tras modificaciones en la dieta, altera las vías colinérgicas en la formación hipocampal, reduciendo las poblaciones neuronales en CA1, CA3 y en el giro dentado, aumentando además el número de astrocitos hipertrofiados^{54,64-67}; lo cual se relaciona con el deterioro a este nivel de la potenciación a largo plazo^{68,69}, nombre que se le ha dado a uno de los mecanismos más importantes de la plasticidad neuronal que explica, a nivel bioquímico y genético, la capacidad de recordar y de aprender⁶⁸. En la potenciación a largo plazo intervienen diversas moléculas de señalización entre las que destacan el calcio citosólico, la proteinquinasa A dependiente del adenosin monofosfato cíclico (AMPc), el factor de transcripción de elementos de respuesta al AMPc (CREB), el BDNF, el receptor de tropomiosina relacionado a la quinasa B (TrkB) y los receptores para glutamato^{70,71}. Las moléculas referidas interactúan para evidenciar a nivel celular crecimiento de espinas dendríticas, formación y reforzamiento de sinapsis, entre otros eventos que son la evidencia a nivel neuronal de lo que hace la función mnésica sobre el SNC⁷⁰. En base a lo expuesto es posible sugerir que la masticación deficiente podría alterar la secreción y la síntesis de algunas de estas moléculas.

En un diseño experimental de Alzheimer, que fue inducido en roedores mediante una infusión de beta-amiloide, adicionando a uno de los grupos una dieta blanda para lograr deficiencia masticatoria, se encontró afectada la liberación de dopamina en las neuronas hipocampales, con muestras visibles de un deterioro en la capacidad de memorizar y de aprender, comparado con los roedores sin deficiencia masticatoria⁷². Además, en un interesante estudio, evaluaron el efecto del estrés sobre el aprendizaje en la descendencia de ratas preñadas, a las cuales se les indujo estrés por inmovilización; en tres momentos diariamente, a partir del día 12 del embarazo hasta el final del mismo, a uno de los grupos experimentales se le permitió roer una madera durante la inmovilización y al otro grupo no. Se hizo un seguimiento de la descendencia hasta la adultez donde evaluaron el aprendizaje espacial y la neurogénesis en el giro dentado. Los resultados indicaron que la masticación materna, durante el

sometimiento al estrés, previno en la descendencia, tanto el deterioro del aprendizaje como la supresión de neurogénesis⁷³.

Ha sido reportado en seres humanos, empleando una batería de pruebas cognitivas, que la masticación eficiente se asoció con un mayor nivel de alerta representado por un mejor funcionamiento sobre las tareas cognoscitivas propuestas³⁹. En otro trabajo se encontró que la masticación indujo un incremento en la velocidad de procesamiento cognitivo que se relacionó íntimamente con un mejor estado de alerta y de las funciones ejecutivas, además de ejercer un efecto positivo sobre el control motor⁷⁴. También se ha asociado que la masticación de goma de mascar incrementa la atención, el nivel de alerta y la tranquilidad emocional mejorando el rendimiento cognitivo⁷⁵. Adicionalmente se encontró que la masticación eficiente mejora particularmente la memoria episódica, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento perceptivo; pero parece ser que dichos beneficios son de duración limitada dado que no fueron constantes en todo el tiempo en que se evaluaron a los participantes⁷⁶. En una reciente investigación evaluaron el proceso de decisión en el paradigma Go/No-go evaluando potenciales relacionados a eventos y el tiempo de reacción, se encontró que la masticación favoreció el proceso de decisión, lo que se explica porque aceleró el procesamiento somatosensorial y la actividad prefrontal¹³. Finalmente, cabe mencionar que también existen algunos estudios que reportan resultados donde se encuentra que la masticación eficiente no afecta significativamente las funciones cognitivas como es el caso de la función mnésica^{77,78}; sin embargo, en base a la abrumadora cantidad de reportes se puede asociar a la masticación eficiente con un mejor funcionamiento cognitivo.

Conclusiones

La masticación emerge como un mecanismo fisiológico periférico que modula al SNC, al tener importantes efectos sobre el estrés y sobre actividades superiores; y aunque la mayor evidencia se

ha encontrado en animales de experimentación, es necesario resaltar que hay poblaciones vulnerables como son los adultos mayores quienes sufren un aumento en los niveles de cortisol y un declive en sus funciones cognitivas, producto tanto del proceso de envejecimiento como de patologías tales como el deterioro cognitivo leve o la enfermedad de

Alzheimer, además es el grupo etario que generalmente presenta mayor pérdida de piezas dentarias lo cual agrava su problemática; siendo dicho grupo de personas el que más está aumentando en el mundo, requiriendo estrategias efectivas para mejorar su calidad de vida, entre las cuales emerge el mantenimiento de una adecuada función masticatoria.

Resumen

Los mecanismos neurocientíficos subyacentes a la masticación permiten explicar cómo dicha función puede llegar a estimular diversas áreas del neocórtex. Esta revisión busca actualizar y compendiar la evidencia sobre las bases neurocientíficas de la función masticatoria para así entender su implicancia en algunos procesos superiores, concluyendo, al final del artículo, que la masticación actuaría como un mecanismo fisiológico modulador tanto en el estrés como en importantes funciones cognitivas; emergiendo como una actividad periférica a ser tomada en cuenta, sobre todo, en las poblaciones vulnerables de sufrir deterioro en la función mnésica y en la función de aprendizaje.

Palabras clave: Masticación, estrés, sistema estomatognático, memoria, aprendizaje.

Referencias bibliográficas

1. Aguirre E, Granados S. The deterioration of spatial memory and the role of the masticatory function during aging: a brief literature review. *Br J Med Med Res* 2015; 6: 1177-85.
2. Aguirre-Siancas EE. La memoria y el aprendizaje y su relación con la masticación. *Rev Mex Neuroci* 2014; 15: 351-4.
3. Manns A, Biotti J, Brizuela C, Dolwick M, Fresno M, Gonzales H, et al. Sistema Estomatognático: Fisiología y sus correlaciones clínicas-biológicas. Madrid: Ripano 2013.
4. Krebs C, Weinberg J, Akesson E. Neuroscience. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2012.
5. Ono Y, Yamamoto T, Yatubo K, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil* 2010; 37: 624-40.
6. Kim J, Park J, Yim J. The effects of masticatory exercise using a gum on the cognitive function and stress. *Adv. Sci. Technol. Lett* 2015; 105: 38-43.
7. Okayasu I, Komiyama O, Yoshida N, Oi K, De Laat A. Effects of chewing efforts on the sensory and pain thresholds in human facial skin: A pilot study. *Arch Oral Biol* 2012; 57: 1251-5.
8. Watanabe Y, Hirano H, Matsushita K. How masticatory function and periodontal disease relate to senile dementia. *Jpn Dent Sci Rev* 2015; 51: 34-40.
9. Planas P. Rehabilitación Neuro-Oclusal. Madrid: Amolca 2008.
10. Sakai E, Cotirm-Ferreira F, Santos N. Nova Vissaoem Ortodontia e Ortopedia Funcional dos Maxilares. Sao Paulo: Santos Ed 2012.
11. Queiroz I, Justino H, Berretin-Feliz G. Terapia Fonoaudiológica em Motricidade Orofacial. Sao Paulo: Pulso Ed 2012.
12. Simoes W. Ortopedia Funcional de los Maxilares. Buenos Aires: Artes Médicas Latinoamericanas 2004.
13. Sakamoto K, Nakata H, Yumoto M, Sadato H, Kakigi R. Mastication accelerates Go/No-go decisional processing: An event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 2099-107.

14. De Wijk R, Janssen A, Prinz J. Oral movements and the perception of semi-solid foods. *Physiol Behav* 2011; 104: 423-8.
15. Türker K. Reflex control of human jaw muscles. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 85-104.
16. Lund J, Kolta A. Adaption of the central masticatory pattern to the biomechanical properties of food. *International Congress Series* 2005; 1284: 11-20.
17. Morquette P, Lavoie R, Fhima M, Lamoureux X, Verdier D, Kolta A. Generation of the masticatory central pattern and its modulation by sensory feedback. *Prog Neurobiol* 2012; 96: 340-55.
18. Türker K, Sowman P, Tuncer M, Tucker K, Brinkworth R. The role of periodontal mechanoreceptors in mastication. *Arch Oral Biol* 2007; 52: 361-4.
19. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S, Hudspeth A. *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill 2013.
20. Lazarov N, Usunoff K, Schmitt O, Itzev D, Rolfs A, Wree A. Amygdala trigeminal projection in the rat: an anterograde tracing study. *Ann Anat* 2011; 193: 118-26.
21. Kubo K, Ichihashi Y, Kurata C, Iinuma M, Moru D, Katayama, *et al*. Masticatory function and cognitive function. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2010; 87: 135-40.
22. Kawanishi K, Koshino H, Toyoshita Y, Tanaka M, Hirai T. Effect of Mastication on Functional Recoveries after Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19: 398-403.
23. Sakamoto K, Nakata H, Kakigi R. The effect of mastication on human cognitive processing: A study using event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 41-50.
24. Hirai T, Kang Y, Koshino H, Kawanishi K, Toyoshita Y, Ikeda Y, *et al*. Occlusal-masticatory function and learning and memory: Immunohistochemical, biochemical, behavioral and electrophysiological studies in rats. *Jpn Dent Sci Rev* 2010; 46: 143-9.
25. Iwata M, Ota K, Duman R. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun* 2013; 31: 105-14.
26. McEwen B, Gianaros P. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1186: 190-222.
27. Duval F, González F, Rabia H. Neurobiología del estrés. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2010; 48: 307-18.
28. Hunter R, Gagnidze K, McEwen B, Pfaff D. Stress and the dynamic genome: Steroids, epigenetics, and the transposome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 6828-33.
29. McEwen B. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol Rev* 2007; 87: 873-904.
30. McEwen B, Gray J, Nasca C. Recognizing resilience: Learning from the effects of stress on the brain. *Neurobiol Stress* 2015; 1: 1-11.
31. Kubo K, Chen H. Mastication as a stress-coping behavior. *Bio Med Research International* 2015; Article ID 876409, 11 pages.
32. Nishigawa K, Suzuki Y, Matsuka Y. Masticatory performance alters stress relief effect of gum chewing. *J Prosthodont Res* 2015; 59: 262-7.
33. Helmreich D, Tylee D, Christianson J, Kubala K, Govindaraian S, O'Neill W, *et al*. Active behavioral coping alters the behavioral but not the endocrine response to stress. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1941-8.
34. Ono Y, Lin H, Tzen K, Chen H, Yang P, Lai W, *et al*. Active coping with stress suppresses glucosemetabolism in the rat hypothalamus. *Stress* 2012; 15: 207-17.
35. Kubo K, Sasaguri K, Ono Y, Yamamoto T, Takahashi T, Watanabe K, *et al*. Chewing under restraint stress inhibits the stress-induced suppression of cell birth in the dentate gyrus of aged SAMP8 mice. *Neurosci Lett* 2009; 466: 109-13.
36. Lee T, Saruta J, Sasaguri K, Sato S, Tsukinoki K. Allowing animals to bite reverses the effects of immobilization stress on hippocampal neurotrophin expression. *Brain Res* 2008; 1195: 43-9.
37. Miyake S, Yoshikawa G, Yamada K, Sasaguri K, Yamamoto T, Onozuka M, *et al*. Chewing ameliorates stress-induced suppression of spatial. *Brain Res* 2012; 1446: 34-9.
38. Smith A, Woods M. Effects of chewing gum on the stress and work of university students. *Appetite* 2012; 58: 1037-40.

39. Scholey A, Haskell C, Robertson B, Kennedy D, Milne A, Wetherell M. Chewing gum alleviates negative mood and reduces cortisol during acute laboratory psychological stress. *Physiol Behav* 2009; 97: 304-12.
40. Petrakova L, Doering B, Vits S, Engler H, Rief W, Schedlowski M, *et al*. Psychosocial Stress Increases Salivary Alpha Amylase Activity Independently from Plasma Noradrenaline Levels. *PLoS One* 2015; 10: pp. e0134561.
41. Soeda R, Tasaka A, Sakurai K, Influence of chewing force on salivary stress markers as indicator of mental stress. *J Oral Rehabil* 2012; 39: 261-9.
42. Weijenberg R, Lobbezoo F. Chew the Pain Away: Oral Habits to Cope with Pain and Stress and to Stimulate Cognition. *Bio Med Research International* 2015; Article ID 149431, 7 pages.
43. Hamer M. Psychosocial stress and cardiovascular disease risk: the role of physical activity. *Psychosom Med* 2012; 74: 896-903.
44. Hirano Y, Onozuka M. Chewing and Attention: A Positive Effect on Sustained Attention. *Bio Med Research International* 2015; Article ID 367026, 6 pages.
45. List S. Oral health conditions and cognitive functioning in middle and later adulthood. *BMC Oral Health* 2014; 14: 70.
46. Utsugi Ch, Miyazono S, Osada K, Matsuda M, Kashiwayanagi M. Impaired mastication reduced newly generated neurons at the accessory olfactory bulb and pheromonal responses in mice. *Arch Oral Biol* 2014; 59: 1272-8.
47. Hansson P, Sunnegårdh-Grönberg K, Bergdahl J, Bergdahl M, Nyberg L, Nilsson L. Relationship between natural teeth and memory in a healthy elderly population. *Eur J Oral Sci* 2013; 121: 333-40.
48. Lexomboon D, Trulsson M, Wårdh I, Parker M. Chewing ability and tooth loss: association with cognitive impairment in an elderly population study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1951-6.
49. Weijenberg R, Scherder E, Lobbezoo F. Mastication for the mind-the relationship between mastication and cognition in ageing and dementia. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 483-97.
50. Stein P, Desrosiers M, Donegan S, Yepes J, Kryscio R. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 1314-22.
51. Jones J, Navalle N, Alman J. Caries incidence in patients with dementia. *Gerodontology* 1993; 10: 76-82.
52. Kondo K, Nino M, Shido K. A case-control study of alzheimer's disease in Japan significance of life-style. *Dementia* 1994; 5: 314-26.
53. Mori D, Katayama T, Miyake H, Fujiwara S, Kubo K. Occlusal disharmony leads to learning deficits associated with decreased cellular proliferation in the hippocampal dentate gyrus of SAMP8 mice. *Neurosci Lett* 2013; 534: 228-32.
54. Andoh T, Sakuma Y, Yamamoto S, Matsuno A, Maeda T, Kotani J. Influences of molar loss of rat on learning and memory. *J Prosthodont Res* 2009; 53: 155-60.
55. Kubo K, Yamada Y, Iinuma M, Iwaku F, Tamura Y, Watanebe K, *et al*. Occlusal disharmony induces spatial memory impairment and hippocampal neuron degeneration via stress in SAMP8 mice. *Neurosci Lett* 2007; 414: 188-91.
56. Yamazaki K, Wakabayashi N, Kobayashi T, Suzuki T. Effect of tooth loss on spatial memory and trkB-mRNA levels in rats. *Hippocampus* 2008; 18: 542-7.
57. Aguirre Siancas EE. Influencia del tipo de masticación sobre la memoria y el aprendizaje espacial en ratones albinos de la cepa BALB/c. *Neurología* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.11.008>.
58. Utsugi Ch, Miyazono S, Osada K, Sasajima H, Noguchi T, Matsuda M, *et al*. Hard-diet feeding recovers neurogenesis in the subventricular zone and olfactory functions of mice impaired by soft-diet feeding. *PLoS One* 2014; 9: e97309, 2014.
59. Iinuma M, Kondo H, Kurahashi M, Ohnishi M, Tamura Y, Chen H, *et al*. Relationship between the early toothless condition and hippocampal functional morphology. *Anat Physiol* 2014; 4: 149.
60. Yamamoto T, Hirayama A, Hosoe N, Furube M, Shusuke H. Soft-diet feeding inhibits adult neurogenesis in hippocampus of mice. *Bull Tokyo Dent Coll* 2009; 50: 117-24.
61. Yamamoto T, Hirayama A, Hosoe N, Furube M, Shusuke H. Effects of soft-diet feeding on BDNF

- expression in hippocampus of mice. *Bull Tokyo Dent Coll* 2008; 49: 185-90.
62. Kubo K, Iwaku F, Watanabe K, Fujita M, Onozuka M. Molarless-induced changes of spines in hippocampal region of SAMP8 mice. *Brain Res* 2005; 1057: 191-5.
63. Watanabe K, Ozono S, Nishiyama K, Saito S, Tonosaki K, Fujita M, *et al.* Themolarless condition in aged SAMP8 mice attenuates hippocampal Fos induction linked to water maze performance. *Behav Brain Res* 2002; 128: 19-25.
64. Onozuka M, Watanabe K, Fujita M, Tomida M, Ozono S. Changes in the septohippocampal cholinergic system following removal of molar teeth in the aged SAMP8 mouse. *Behav Brain Res* 2002; 133: 197-204.
65. Chen H, Iinuma M, Onozuka M, Kubo K. Chewing Maintains Hippocampus-Dependent Cognitive Function. *Int J Med Sci* 2015; 12: 502-9.
66. Kurata Ch, Ichihashi Y, Onishi M, Iimura M, Tamura Y, Mori D, *et al.* Early toothless condition suppresses cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus of SAMP8 mice. *Ped Dent J* 2012; 22: 110-6.
67. Tsutsui K, Kaku M, Motokawa M, Tohma Y, Kawata T, Fujita T, *et al.* Influences of reduced masticatory sensory input from soft-diet feeding upon spatial memory/learning ability in mice. *Biomed Res* 2007; 28: 1-7.
68. Leal G, Afonso P, Salazar I, Duarte B. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Res* 2014; 1621: 82-101.
69. Ota Y, Zanetti A, Hallock R. The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation. *Neural Plast* 2013; article ID 185463.
70. Aguirre-Siancas EE. La función del hipocampo en el procesamiento de la memoria y su deterioro durante el envejecimiento. *Rev Mex Neuroci* 2015; 16: 21-30.
71. Panja D, Bramham C. BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown. *Neuropharmacology* 2014; 76: 664-76.
72. Kushida S, Kimoto K, Hori N, Toyoda M, Karasawa N, Yamamoto T, *et al.* Soft-diet feeding decreases dopamine release and impairs aversion learning in Alzheimer model rats. *Neurosci Lett* 2008; 439: 208-11.
73. Onishi M, Iinuma M, Tamura Y, Kubo K. Learning deficits and suppression of the cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus of offspring are attenuated by maternal chewing during prenatal stress. *Neurosci Lett* 2014; 560: 77-80.
74. Hirano Y, Obata T, Takahashi H, Tachibana A, Kuroiwa D, Takahashi T, *et al.* Effects of chewing on cognitive processing speed. *Brain Cogn* 2013; 81: 376-81.
75. Johnson A, Muneem M, Miles C. Chewing gum benefits sustained attention in the absence of task degradation. *Nutr Neurosci* 2013; 16: 153-9.
76. Onyper S, Carr T, Farrar J, Floyd B. Cognitive advantages of chewing gum. Now you see them, now you don't. *Appetite* 2011; 57: 321-8.
77. Nader I, Gittler G, Waldherr K, Pietschnig J. Chew on this: No support for facilitating effects of gum on spatial task performance. *Arch Oral Biol* 2010; 55: 712-7.
78. Tucha O, Mecklinger L, Majer K, Hammerl M, Lange K. Chewing gum differentially affects aspects of attention in healthy subjects. *Appetite* 2004; 42: 327-9.

Correspondencia:

Elías Ernesto Aguirre Siancas
 Teléfono: 051- 01- 3233612
 E-mail: elias_aguirre@yahoo.com
elias.aguirre@unmsm.edu.pe