

# Efectos de Inducción Recíproca entre Periodontitis e Hiposalivación. Revisión de la Literatura

## Reciprocal Induction Effects between Periodontitis and Hyposalivation. Literature Review

Recibido: 23/02/2024

Aceptado: 18/04/2024

Ossola CA, Fernández-Solari J

Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Cátedra de Fisiología. Buenos Aires, Argentina.

Cita (APA)  
Ossola, C. A., y Fernández-Solari, J. (2024). Efectos de inducción recíproca entre periodontitis e hiposalivación. Revisión de la literatura. *Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires*, 39(91), 67-75. <https://doi.org/10.62172/revfouba.n91.a207>

### RESUMEN

Muchas investigaciones se han ocupado de evaluar la vinculación entre las afecciones bucales y otras funciones o afecciones del organismo. Algunos de esos estudios han sentado precedentes acerca de la influencia mutua que puede existir entre la funcionalidad de las glándulas salivales y la enfermedad periodontal, y cómo la presencia de una condición puede modificar la evolución o inducir la aparición de la otra. El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión bibliográfica de las publicaciones científicas que evalúan los efectos de inducción recíproca que existe entre la enfermedad periodontal y la hiposalivación. Trabajos de nuestro grupo y de otros autores demuestran que la hiposalivación reduce la capacidad del organismo para defenderse contra las bacterias patógenas, mantener un ambiente saludable y facilitar la cicatrización en la cavidad bucal, promoviendo los procesos de inflamación y daño tisular gingivoperiodontal. A su vez, varios estudios reportan que la enfermedad periodontal induce cambios en las glándulas salivales y altera el volumen de secreción salival. Por su parte, el sistema endocannabinoide (SEC) muestra estar involucrado tanto en el proceso de secreción salival como en la inflamación y la reabsorción ósea presentes en la enfermedad periodontal, en tanto que la activación de los mecanismos del SEC emerge como una de las vías a través de las cuales se desarrollaría el fenómeno de inducción recíproca.

**Palabras clave:** hiposalivación, periodontitis, inflamación, sistema endocannabinoide

### ABSTRACT

Many investigations have focused on evaluating the link between oral conditions and other functions or conditions of the body. Some of these studies have set precedents about the mutual influence that may exist between the functionality of the salivary glands and periodontal disease, and how the presence of one condition can modify the evolution or induce the appearance of the other. The objective of this work

is to carry out a bibliographic review of scientific publications that evaluate the reciprocal induction effects that exist between periodontal disease and hyposalivation. Studies by our group and other authors show that hyposalivation reduces the capacity of the organism to defend itself against pathogenic bacteria, maintain a healthy environment and facilitate healing in the oral cavity, promoting inflammation and gingivoperiodontal tissue damage. In turn, several studies report that periodontal disease induces changes in the salivary glands and alters the volume of salivary secretion. In turn, the endocannabinoid system (ECS) is shown to be involved in the salivary secretion process as well as in the inflammation and bone resorption present in periodontal disease, while the activation of ECS mechanisms emerges as one of the pathways through which the reciprocal induction phenomenon would develop.

**Keywords:** hyposalivation, periodontitis, inflammation, endocannabinoid system

## INTRODUCCIÓN

Desde que la investigación científica odontológica se desarrolla siguiendo un método riguroso y sistemático, las afecciones gingivoperiodontales han representado uno de los focos de predilección para los investigadores del área. Otra parte importante de las investigaciones se ha orientado a la exploración de las glándulas salivales, las características de la saliva y los cambios en la secreción. A su vez, muchos estudios se han propuesto evaluar la vinculación entre a alguno de estos dos focos de estudio con condiciones sistémicas de salud como, por ejemplo, trastornos cardiovasculares, afecciones inmunitarias y enfermedades autoinmunes (Roa y del Sol, 2018; Pawlukowska et al., 2022). Sin embargo, solamente algunos estudios se han dedicado a evaluar específicamente los eventos de influencia mutua entre la funcionalidad de las glándulas salivales y la enfermedad periodontal, y cómo la presencia de una condición puede inducir la aparición de la otra. Los mencionados estudios van a ser discutidos a lo largo de este artículo.

Durante muchos años, la importancia de la saliva para la salud bucal se circunscribió a su capacidad de humectación y a la presencia de algunas proteínas como las mucinas, y en general se asumía que su escasez provocaba alteraciones bucales o agravaba procesos ya existentes (Tabak et al., 1982). Estas conclusiones contemplaban solamente algunos de los componentes de la saliva y no se conocían muchas de sus propiedades terapéuticas. En los últimos tiempos, el descubrimiento de numerosos factores de crecimiento, histatinas y otros factores, algunos en humanos y otros, hasta el momento, en animales de laboratorio, ha abierto un campo de estudio inmenso que permite atribuirle importantísimas propiedades reparadoras y homeostáticas a la saliva (Brand et al., 2014; Troncoso et al., 2020). Estas propiedades

toman una notable relevancia cuando se centra en la enfermedad periodontal, en donde actualmente se puede sostener que la saliva desempeña al menos un papel fundamental como cicatrizante, regenerativo, antiinflamatorio, osteoinductor y en la prevención general del daño (Troncoso et al., 2020). Por lo tanto, es fácil comprender que la hipofunción salival o hiposalivación afectará de manera seria al estado gingivoperiodontal. Por otro lado, varias investigaciones señalan que la evolución de la enfermedad periodontal, así como su tratamiento, no sólo deviene en cambios a nivel de estructuras bucales circundantes a las piezas dentarias, sino que también tienen impacto en la fisiología de las glándulas salivales, pudiendo modificar tanto la composición como el volumen de secreción (Amer et al., 2011). El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión bibliográfica de las publicaciones científicas que evalúan los efectos de inducción recíproca que existe entre la enfermedad periodontal y la hiposalivación.

## EFFECTOS DE LOS CAMBIOS EN LAS GLÁNDULAS SALIVALES SOBRE LOS TEJIDOS PERIODONTALES

La presencia de saliva ofrece a la cavidad bucal una multiplicidad de cualidades que la diferencian de cualquier otra región del organismo. Muchas de esas cualidades influyen de manera directa y decisiva sobre la salud bucal, en general, y periodontal, en particular. La hiposalivación o hiposalia se refiere a una disminución en la producción de saliva, lo cual puede tener un impacto negativo significativo en la salud bucal y en la periodontitis. Algunos de los efectos de la saliva sobre los tejidos de inserción y protección dentarios y las posibles consecuencias de la hiposalivación se describen a continuación.

**Acción inmunitaria:** la saliva tiene propiedades antimicrobianas y ayuda a eliminar las bacterias y partículas de alimentos de la boca, gracias a componentes como inmunoglobulina A, interleucinas, lactoferrina, lisozima y peroxidasa. Cuando hay hiposalivación, la capacidad de respuesta antimicrobiana de la saliva se reduce, lo que puede reflejarse en mayor inflamación y progresión de la periodontitis (Berk et al., 2005).

**Equilibrio microbiano:** la saliva contribuye a mantener el equilibrio microbiano normal a través del proceso de autobarrido oral. Por lo tanto, el déficit de saliva favorece la multiplicación de las especies bacterianas perjudiciales y provoca disbiosis oral. Esto puede dar lugar a un aumento en la carga bacteriana en las áreas periodontales afectadas, contribuyendo a la progresión de la periodontitis (Wang et al., 2022).

**Lubricación de la cavidad oral:** con la provisión de un medio húmedo, la saliva también cumple una función importante en la lubricación, favoreciendo la fluidez de sus componentes en los tejidos orales, incluyendo

las encías. La falta de lubricación debido a la hiposalivación puede hacer que las encías sean más susceptibles a daños durante la masticación o el cepillado, lo que podría agravar la periodontitis (Humphrey y Williamson, 2001).

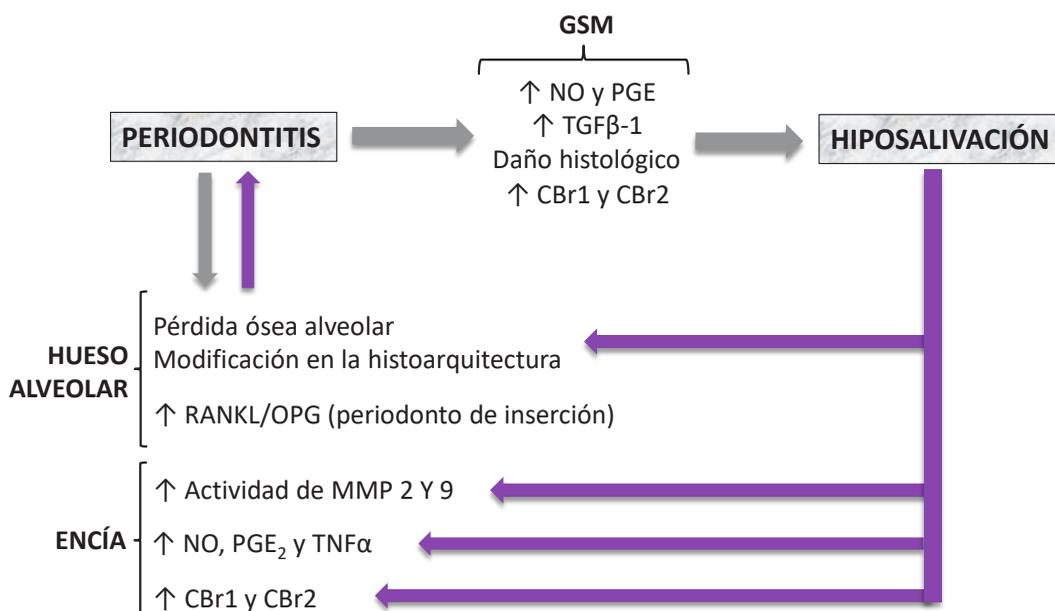
**Control del pH bucal:** La saliva tiene la capacidad de neutralizar ácidos y mantener un pH oral equilibrado. La hiposalivación puede llevar a un ambiente bucal más ácido, lo que favorece el crecimiento de bacterias ácido-tolerantes que contribuyen a la degradación del tejido periodontal (Bardow et al., 2001).

**Cicatrización y reparación:** La saliva contiene factores de crecimiento, histatinas, factores trefoil y factor tisular, entre otros, que son importantes para procesos como epitelización, inflamación, angiogénesis, cicatrización y remodelado óseo. La falta de suficiente saliva debido a la hiposalivación puede retrasar el proceso de curación en las áreas afectadas por la periodontitis (Waasdorp, 2022).

En la actualidad, prácticamente no hay dudas de que una disminución de la secreción salival o bien cambios en su composición afectan de manera pronunciada a los tejidos periodontales. Un trabajo de nuestro laboratorio publicado en el año 2008 mostró que la hiposalivación inducida por la extirpación de las glándulas submaxilar (GSM) y sublingual (GSL) produjo un aumento marcado de la reabsorción ósea alveolar en ratas. Este efecto se observó tanto en animales con salud periodontal como en aquellos que

fueron sometidos a enfermedad periodontal por ligadura (Vacas et al., 2008). Más recientemente, en una publicación de nuestro grupo, se demostró que la hiposalivación experimental inducida por submandibulectomía provoca un efecto similar al mencionado, tanto sobre el hueso alveolar de ratas sanas como de aquellas sometidas a enfermedad periodontal por aplicación de lipopolisacárido bacteriano (LPS). Además, en este estudio también se halló que la hiposalivación induce un aumento de sustancias con comprobado efecto proinflamatorio en el tejido gingival, como la enzima óxido nítrico sintasa inducible (NOSi), prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y metaloproteinasas de la matriz 2 y 9 (MMP-2 y MMP-9) (Balcarcel et al., 2021). Cabe aclarar que el aumento de estos compuestos a nivel gingival en mayor o menor medida contribuye al proceso inflamatorio y al daño de los tejidos de inserción dentaria, lo cual promueve el avance de la enfermedad periodontal (Figura 1).

Por otra parte, un estudio clínico reciente efectuado sobre 48 pacientes con síndrome de Sjögren, enfermedad autoinmune caracterizada por sequedad bucal y de otras mucosas, expuso que éstos presentan una microbiota con mayor presencia de especies bacterianas vinculadas con la enfermedad periodontal en el fluido gingival crevicular (Martínez-Nava et al., 2023). La asociación entre el síndrome de Sjögren y las afecciones gingivoperiodontales ha sido convalidada de manera categórica por numerosos estudios. Como ejemplo de esto, un metaanálisis publicado en el 2023 demostró con claridad que los



**FIGURA 1.** Esquema hipotético propuesto para explicar cómo los efectos que la periodontitis ocasiona sobre las glándulas salivales podrían inducir hiposalivación y, a su vez, cómo los efectos que la hiposalivación genera sobre los tejidos periodontales podrían inducir periodontitis.

pacientes que padecen síndrome de Sjögren poseen índices periodontales y gingivales más elevados que aquellos sanos, debido a la disminución de la secreción salival, aumentando sus chances de desarrollar enfermedad periodontal (Yang et al., 2023).

### EFFECTOS DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL SOBRE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

La investigación de la enfermedad periodontal puede ser abordada por medio de modelos *in vitro*, basados en el estudio de células o tejidos fuera de un organismo íntegro, o bien por experimentación *in vivo*, entre los cuales se encuentran, por un lado, los modelos en animales de laboratorio y, por el otro, las investigaciones que se realizan sobre muestras obtenidas de pacientes voluntarios. Los modelos *in vivo*, en especial aquellos realizados sobre animales han permitido no solamente evaluar los cambios devenidos del avance o tratamiento de la enfermedad periodontal, sino también evaluar su impacto sobre otros órganos o procesos del organismo.

Desde hace algunas décadas, muchas publicaciones han señalado los perjuicios que la enfermedad periodontal puede provocar más allá de los tejidos bucales (Taylor et al., 2000; Fernández-Solari et al., 2015). Muchas de las condiciones fisiopatológicas sistémicas asociadas a periodontitis han sido propuestas como posibles factores involucrados en la alteración funcional de las glándulas salivales. Varios de los mecanismos propuestos se comentan a continuación.

**Inflamación sistémica:** la periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por una respuesta inflamatoria acentuada en el tejido periodontal. Esta inflamación puede extenderse a otros tejidos y órganos, incluyendo las glándulas salivales, a través de mediadores inflamatorios circulantes como citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF- $\alpha$ ) (Yucel-Lindberg y Båge, 2013).

**Cambios en la vascularización:** la inflamación crónica asociada con la periodontitis puede afectar la vascularización de las glándulas salivales. La reducción del flujo sanguíneo puede disminuir el aporte de oxígeno y nutrientes a las células secretoras, lo que afecta la producción de saliva (Polverini, 1995).

**Neuroinflamación:** la inflamación crónica en el tejido periodontal puede influir perjudicialmente sobre los nervios que inervan las glándulas salivales. Esto puede alterar la señalización neural y, en última instancia, afectar la función secretora de las glándulas salivales (Li et al., 2022; Almarhoumi et al., 2023).

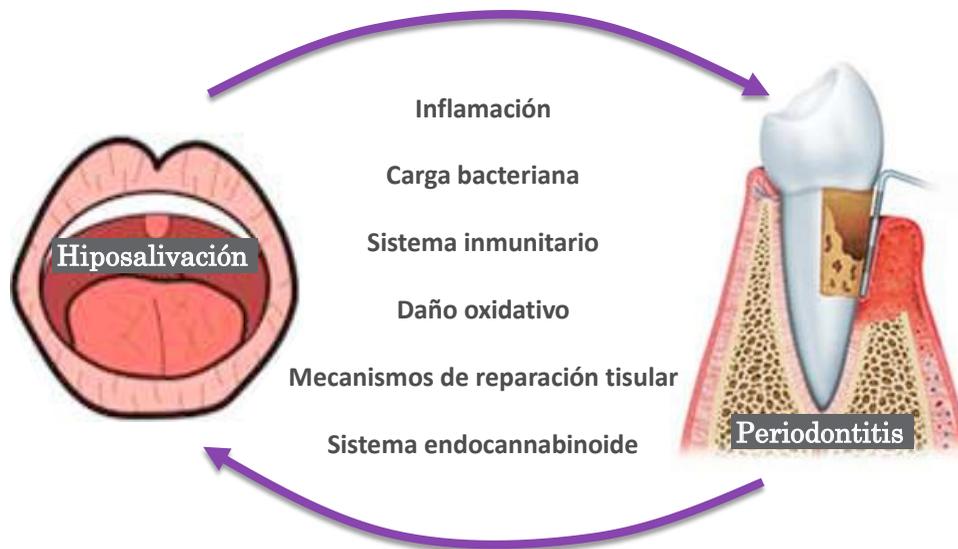
**Cambios en la microbiota oral:** la periodontitis puede causar cambios significativos en la microbiota oral, lo que podría influir en la calidad y cantidad de la saliva producida. Esto podría deberse a la presencia de bacterias periodontales patógenas y a la alteración del equilibrio microbiano normal. La disbiosis

bacteriana asociada con la periodontitis puede desencadenar una respuesta inmunológica exacerbada. (Zhang et al., 2018).

**Estrés oxidativo:** la inflamación crónica presente en la periodontitis puede aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que puede dañar las células de las glándulas salivales y consecuentemente reducir su función secretora (Chapple y Matthews, 2007).

Es importante mencionar que estos mecanismos pueden trabajar de manera interrelacionada y variar en su importancia dependiendo de la gravedad de la periodontitis y la susceptibilidad individual (Figura 2). Algunas publicaciones basadas en estudios con animales de laboratorio, que serán discutidas a continuación, han expuesto resultados concretos acerca de cómo la periodontitis es capaz de alterar la funcionalidad de las glándulas salivales. En el año 2011, en un trabajo de nuestra institución se reportó por primera vez que la enfermedad periodontal experimental reduce el volumen de saliva secretado (Amer et al., 2011). En este estudio, se evaluó la inducción de la enfermedad periodontal mediante la colocación de una ligadura de hilo alrededor del primer molar de ratas, lo que llevó, por un lado, a un daño óseo a nivel local y, por el otro, a reducir la secreción salival submandibular inducida bajo estimulación con un agonista parasimpático. Asimismo, se encontró que los niveles de PGE<sub>2</sub> e NOSi se incrementan en el tejido de la glándula submaxilar, por lo que se plantea que estos dos compuestos serían potenciales mediadores de la hiposalivación hallada. Un menor volumen de saliva secretada, concomitantemente con el modelo de periodontitis experimental por ligadura en el primer molar, también fue reportado en otros estudios de nuestro laboratorio (Prestifilippo et al., 2016).

Posteriormente, nuestro grupo demostró que la inducción de periodontitis a través de aplicaciones gingivales de LPS en ratas ocasiona una disminución de la secreción de saliva total, en tanto que el tratamiento periodontal basado en el uso de un agonista de los receptores de cannabinoides tipo 2 (HU-308) previene esta disminución. Adicionalmente, y en concordancia con los resultados de Prestifilippo et al. (2016), se demostró que los niveles de PGE<sub>2</sub> e NOSi a nivel del complejo glandular submaxilar-sublingual se incrementan en los animales sometidos a periodontitis. En este caso, los niveles de los mediadores inflamatorios se reducen significativamente en los animales sometidos a periodontitis, pero tratados con el cannabinoide sintético (Ossola et al., 2016). Otros estudios también advierten que el aumento de óxido nítrico (NO) y prostaglandinas (PGs) a nivel glandular parece tener un papel importante en la disminución de la secreción salival. Por ejemplo, Rettori et al. (2000) y Lomniczi et al. (2001) encontraron que la administración sistémica de la endotoxina LPS en ratas deprime la secreción salival, estando aumentados al mismo tiempo los niveles de NO y PGE<sub>2</sub> en la



**FIGURA 2.** Procesos o sistemas que, de acuerdo a la evidencia científica actual, desempeñan una participación en la interacción mutua entre hiposalivación y periodontitis. El esquema representa el fenómeno de manera sintética e inespecífica; una explicación más detallada acerca del papel de cada proceso o sistema involucrado puede hallarse en el texto del artículo.

glándula submaxilar de estos animales. En ambos trabajos los autores plantean que el cuadro de endotoxemia instalado provoca un aumento del NO circulante y en la GSM, lo que provoca una mayor actividad de la enzima ciclooxigenasa 2 y, consecuentemente, una mayor producción de prostaglandinas, las cuales, a través de una acción moduladora sobre la neurotransmisión autonómica, ejercen un efecto marcado de hiposalivación (Figura 1).

En el trabajo de Amer et al. (2011), a partir de un análisis histológico, se describen cambios estructurales en el epitelio glandular, pérdida parcial del material granular, edema periductal y anisocariosis de células acinares en la GSM de ratas sometidas a periodontitis experimental por ligadura. Utilizando el mismo modelo, aunque durante un tiempo experimental más largo, Prestifilippo et al. (2016) demostraron que la periodontitis experimental produce alteraciones en la arquitectura epitelial glandular, así como aumento de la vacuolización y del nivel de  $PGE_2$ , necrosis, focos de hemorragia y apoptosis en la GSM. Asimismo, la administración subcutánea de JNJ777120, un antagonista del receptor para histamina H4, produjo una atenuación marcada de todos estos indicadores. En contraste, en los animales a los cuales se les indujo la periodontitis mediante inyecciones gingivales de LPS no se observaron cambios en el aspecto histológico, así como tampoco en el peso del complejo glandular GSM-GSL, en comparación con los controles (Ossola et al., 2016).

Adicionalmente, en otro estudio se reportó el incremento en el nivel del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF $\beta$ -1) y sus receptores específicos en la GSM de ratas expuestas a periodontitis por ligadura, comparado con los controles (González et al., 2016). Se cuenta con información de que este factor

tiene efectos variados como intermediario de la inflamación, la formación de tejido de granulación, la angiogénesis y la degradación de proteínas, motivo por el cual se ha postulado que su sobreexpresión sería uno de los mecanismos a través de los cuales se ocasiona cierto grado de daño y disfunción en el tejido glandular (Hall et al., 2010).

En un trabajo publicado recientemente, se evaluó el impacto de la periodontitis apical experimental sobre la respuesta funcional y bioquímica de la secreción en las GSM y parótida de ratas. La investigación arrojó que la periodontitis apical aumentó la concentración de proteínas totales, la actividad de la amilasa y la secreción de cloruro, potasio, calcio y fósforo. Al mismo tiempo, se incrementó la capacidad oxidante y se redujo la capacidad antioxidante, mientras que se incrementó la concentración de TNF $\alpha$  en las glándulas salivales de los animales sometidos a la enfermedad, pese a que el volumen del flujo salival no resultó alterado. En base a estos resultados, los autores plantean que los cambios en la composición salival podrían desencadenar una pérdida de la neutralidad eléctrica, acentuación de la precipitación proteica y favorecimiento de la adhesión bacteriana, en combinación con una alteración en el proceso de remineralización dentario (Vazão et al., 2024).

### **PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN LOS MECANISMOS DE INDUCCIÓN RECÍPROCA**

El sistema endocannabinoide (SEC) es una red de señalización intercelular que media numerosas funciones biológicas en los organismos animales. Se compone de ligandos endógenos, receptores de membrana y un conjunto de enzimas encargadas de la síntesis y degradación de los endocannabinoides.

Para dichos receptores existen agonistas de origen vegetal, animal y sintético. Las publicaciones concernientes al estudio de la participación del SEC tanto en la enfermedad periodontal como en el proceso de secreción salival datan de poco más de veinte años atrás (Carmona Rendón et al., 2023), y solamente unas pocas de ellas nos permiten aproximarnos a dilucidar, al menos parcialmente, el papel del SEC en el fenómeno de inducción recíproca entre ambas condiciones. Luego de haber investigado durante años los efectos de la intervención farmacológica del SEC sobre un modelo de enfermedad periodontal en ratas, nuestro grupo ha demostrado que la estimulación de los receptores específicos de cannabinoides CBr1 y CBr2 previene el daño óseo alveolar y atenúa la inflamación gingival, mientras que su bloqueo la exacerba (Ossola et al., 2012; 2016; 2019). Estos efectos en general son concordantes con los resultados obtenidos por otros investigadores que han abordado el estudio de la temática tanto mediante experimentación *in vivo* como *in vitro*, algunos de los cuales incluso agregan el potencial antibacteriano que parecen tener los cannabinoides (Qian et al., 2010; 2013; Konermann et al., 2017) (Figura 2).

Por lo que se refiere a la vinculación entre los cannabinoides y la secreción salival, las investigaciones arrojan resultados presumiblemente paradójicos. Por un lado, se ha demostrado que agonistas de CBr1 y CBr2, administrados tanto vía sistema nervioso central como vía intraglandular, ejercen un efecto inhibitorio sobre la secreción de saliva (Prestifilippo et al., 2006; 2013; Fernández-Solari et al., 2009; Andreis et al., 2022). Esto respalda los reportes que manifiestan el fenómeno de xerostomía en pacientes que consumen marihuana (Darling y Arendorf, 1993; Bellocchio et al., 2021). Sin embargo, cuando la administración de drogas que estimulan a los receptores del SEC se efectúa a nivel de los tejidos gingivoperiodontales, con el objetivo de tratar la periodontitis experimental y mitigar sus consecuencias, se previene la reducción de la secreción de saliva inducida por la enfermedad (Ossola et al., 2016). Este efecto, que en principio parecería contraponerse a los efectos inhibitorios observados luego de la administración central e intraglandular de los cannabinoides, sugiere que es la propia mejoría de la enfermedad periodontal, más que la acción específica sobre el SEC, aquello que previene la hiposalivación. El análisis conjunto de estos resultados fortalece el concepto de la influencia mutua entre periodontitis e hiposalivación. Por otro lado, no se debe descartar que, dada la función homeostática del SEC, dosis adecuadas de cannabinoides puedan mejorar la función salivatoria, tal como lo sugieren observaciones preliminares en pacientes con síndrome de Sjögren, aunque se requieren estudios más exhaustivos para confirmar esta hipótesis. Como se mencionó, en nuestro laboratorio se demostró que la administración de agonistas de los receptores CBr1 y CBr2, tanto desde el sistema nervioso central como directamente en la glándula submaxilar,

ocasiona una reducción de la salivación. A esto se puede agregar que la administración de antagonistas de estos receptores previene esta disminución (Prestifilippo et al., 2006; Fernández-Solari et al., 2009). Cabe mencionar, que la presencia de ambos CBr en la GSM fue documentada por primera vez en el año 2006 a través de estudios de inmunohistoquímica desarrollados por nuestro grupo (Prestifilippo et al., 2006), siendo luego planteado que su sobreexpresión representa un mecanismo posible para la modificación de la cantidad y calidad de saliva (Pirino et al., 2018). Sumado a esto, recientemente nuestro grupo ha obtenido resultados muy promisorios a través de la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR): animales expuestos a enfermedad periodontal experimental evidencian un aumento de la expresión génica de CBr1 y CBr2 en la GSM, en tanto que, animales expuestos a submandibulectomía exhiben un incremento de la expresión génica de ambos receptores en el tejido gingival (Balcarcel, 2022) (Figura 1). Si bien estos hallazgos permiten establecer una conclusión preliminar de que el SEC interviene de manera apreciable sobre el proceso de inducción recíproca entre hiposalivación y enfermedad periodontal, más estudios que evalúen el impacto de la manipulación farmacológica del SEC sobre el periodonto y las glándulas salivales deberían ser desarrollados.

## CONCLUSIONES

- La hiposalivación puede empeorar la evolución de la enfermedad periodontal al reducir la capacidad del organismo para defenderse contra las bacterias orales patógenas, mantener un ambiente saludable y facilitar la cicatrización en la cavidad bucal.
- La hiposalivación puede promover la aparición de cambios a nivel gingivoperiodontal, como el incremento en el nivel de mediadores inflamatorios y de reabsorción ósea, los cuales permiten sugerir la presencia de un cuadro periodontal patológico.
- La periodontitis provoca alteraciones en el contenido y/o actividad de moléculas reguladoras de la fisiología de las glándulas salivales, provocando su hipofunción y la consecuente hiposalivación.
- La hipofunción de las glándulas salivales modifica el nivel de componentes del SEC en los tejidos gingivoperiodontales y, a su vez, la enfermedad periodontal modifica el nivel de estos componentes en las glándulas salivales, sugiriendo la participación del SEC en los procesos de inducción recíproca.
- La relación entre la periodontitis y la función secretora de las glándulas salivales es un campo de investigación en evolución, y se requieren más estudios para comprender completamente los mecanismos que vinculan ambos procesos.
- Para mantener la salud bucal, es fundamental abordar tanto la hiposalivación como la periodontitis, y buscar tratamientos que ayuden a mantener una función salival adecuada y controlar la inflamación periodontal, con la finalidad de prevenir la posible inducción recíproca de ambas patologías.

## REFERENCIAS

- Almarhoumi, R., Álvarez, C., Harris, T., Tognoni, C. M., Paster, B. J., Carreras, I., Dedeoglu, A., y Kantarci, A. (2023). Microglial cell response to experimental periodontal disease. *Journal of Neuroinflammation*, 20(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02821-x>
- Amer, M., Elverdin, J. C., Fernández-Solari, J., Medina, V. A., Chiarenza, A. P., y Vacas, M. I. (2011). Reduced methacholine-induced submandibular salivary secretion in rats with experimental periodontitis. *Archives of Oral Biology*, 56(5), 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.11.004>
- Andreis, K., Billingsley, J., Naimi Shirazi, K., Wager-Miller, J., Johnson, C., Bradshaw, H., y Straiker, A. (2022). Cannabinoid CB1 receptors regulate salivation. *Scientific Reports*, 12(1), 14182. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17987-2>
- Balcarcel, N. B. (2022). *Mecanismos de inducción recíproca entre periodontitis e hiposaliva: Estudio del patrón de expresión de los receptores específicos del sistema endocannabinoide en los tejidos orales involucrados* [Tesis de Doctorado]. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Buenos Aires, Argentina. <https://repositorio.odontologia.uba.ar/items/show/1416>
- Balcarcel, N. B., Troncoso, G. R., Paitan, J., Astrauskas, J. I., Rodas, J. A., Ossola, C. A., y Fernández-Solari, J. (2021). Evaluation of bone changes produced in experimental periodontitis and hyposalivation. *Journal of Dental Research*, 100(Spec IssB) (Argentine Division). <https://iadr.abstractarchives.com/abstract/lar-iadr2021-3643721/evaluation-of-bone-changes-produced-in-experimental-periodontitis-and-hyposalivation>
- Bardow, A., Nyvad, B., y Nauntofte, B. (2001). Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. *Archives of Oral Biology*, 46(5), 413–423. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(01\)00003-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(01)00003-6)
- Bellocchio, L., Inchingolo, A. D., Inchingolo, A. M., Lorusso, F., Malcangi, G., Santacroce, L., Scarano, A., Bordea, I. R., Hazballa, D., D'Oria, M. T., Isacco, C. G., Nucci, L., Serpico, R., Tartaglia, G. M., Giovanniello, D., Contaldo, M., Farronato, M., Dipalma, G., y Inchingolo, F. (2021). Cannabinoids drugs and oral health: from recreational side-effects to medicinal purposes: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8329. <https://doi.org/10.3390/ijms22158329>
- Berk, L.B., Shivnani, A.T., Small, W. Jr. (2005). Pathophysiology and management of radiation-induced xerostomia. *The Journal of Supportive Oncology*, 3(3):191-200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15915820/>
- Brand, H. S., Ligtenberg, A. J., y Veerman, E. C. (2014). Saliva and wound healing. *Monographs in Oral Science*, 24, 52–60. <https://doi.org/10.1159/000358784>
- Carmona Rendón, Y., Garzón, H. S., Bueno-Silva, B., Arce, R. M., y Suárez, L. J. (2023). Cannabinoids in Periodontology: Where Are We Now?. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(12), 1687. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121687>
- Chapple, I. L., y Matthews, J. B. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology 2000*, 43(1), 160–232. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x>
- Darling, M. R., y Arendorf, T. M. (1993). Effects of cannabis smoking on oral soft tissues. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 21(2), 78–81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1993.tb00725.x>
- Fernández-Solari, J., Barrionuevo, P., y Mastronardi, C. A. (2015). Periodontal Disease and Its Systemic Associated Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2015, 153074. <https://doi.org/10.1155/2015/153074>
- Fernández-Solari, J., Prestifilippo, J. P., Vissio, P., Ehrhart-Bornstein, M., Bornstein, S. R., Rettori, V., y Elverdin, J. C. (2009). Anandamide injected into the lateral ventricle of the brain inhibits submandibular salivary secretion by attenuating parasympathetic neurotransmission. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 42(6), 537–544. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2009000600010>
- González, C. R., Amer, M. A., Vitullo, A. D., González-Calvar, S. I., y Vacas, M. I. (2016). Immunolocalization of the TGFB1 system in submandibular gland fibrosis after experimental periodontitis in rats. *Acta Odontológica Latinoamericana: AOL*, 29(2), 138–143. <http://www.scielo.org.ar/pdf/aol/v29n2/v29n2a06.pdf>
- Hall, B. E., Zheng, C., Swaim, W. D., Cho, A., Nagineni, C. N., Eckhaus, M. A., Flanders, K. C., Ambudkar, I. S., Baum, B. J., y Kulkarni, A. B. (2010). Conditional overexpression of TGF-beta1 disrupts mouse salivary gland development and function. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 90(4), 543–555. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.5>

- Humphrey, S. P., y Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 85(2), 162–169. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.113778>
- Konermann, A., Jäger, A., Held, S. A. E., Brossart, P., y Schmöle, A. (2017). In vivo and in vitro identification of endocannabinoid signaling in periodontal tissues and their potential role in local pathophysiology. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 37(8), 1511–1520. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0482-4>
- Li, X., Kiprowska, M., Kansara, T., Kansara, P., y Li, P. (2022). Neuroinflammation: A Distal Consequence of Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 101(12), 1441–1449. <https://doi.org/10.1177/00220345221102084>
- Lomniczi, A., Mohn, C., Faletti, A., Franchi, A., McCann, S. M., Rettori, V., y Elverdin, J. C. (2001). Inhibition of salivary secretion by lipopolysaccharide: possible role of prostaglandins. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 281(2), E405–E411. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.2.E405>
- Martínez-Nava, G. A., López-Reyes, A., Hernández-Hernández, C., Ruiz-González, V., Llorente-Chávez, A., Saavedra-González, V., Llorente, L., y Hernández-Molina, G. (2023). Characterisation of crevicular fluid microbiota in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 41(12), 2458–2466. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/k3vx8u>
- Ossola, C. A., Balcarcel, N. B., Astrauskas, J. I., Bozzini, C., Elverdin, J. C., y Fernández-Solari, J. (2019). A new target to ameliorate the damage of periodontal disease: The role of transient receptor potential vanilloid type-1 in contrast to that of specific cannabinoid receptors in rats. *Journal of Periodontology*, 90(11), 1325–1335. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0766>
- Ossola, C. A., Surkin, P. N., Mohn, C. E., Elverdin, J. C., y Fernández-Solari, J. (2016). Anti-Inflammatory and osteoprotective effects of cannabinoid-2 receptor agonist hu-308 in a rat model of lipopolysaccharide-induced periodontitis. *Journal of Periodontology*, 87(6), 725–734. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150612>
- Ossola, C. A., Surkin, P. N., Pugnali, A., Mohn, C. E., Elverdin, J. C., y Fernández-Solari, J. (2012). Long-term treatment with methanandamide attenuates LPS-induced periodontitis in rats. *Inflammation Research*, 61(9), 941–948. <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0485-z>
- Pawlukowska, W., Baumert, B., Meller, A., Dziewulska, A., Zawislak, A., Grocholewicz, K., Nowacki, P., y Masztalewicz, M. (2022). The influence of periodontal diseases and the stimulation of saliva secretion on the course of the acute phase of ischemic stroke. *Journal of Clinical Medicine*, 11(15), 4321. <https://doi.org/10.3390/jcm11154321>
- Pirino, C., Cappai, M. G., Maranesi, M., Tomassoni, D., Giontella, A., Pinna, W., Boiti, C., Kamphues, J., y Dall'Aglio, C. (2018). The presence and distribution of cannabinoid type 1 and 2 receptors in the mandibular gland: The influence of different physical forms of diets on their expression in piglets. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102(2), e870–e876. <https://doi.org/10.1111/jpn.12848>
- Polverini, P. J. (1995). The pathophysiology of angiogenesis. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 6(3), 230–247. <https://doi.org/10.1177/10454411950060030501>
- Prestifilippo, J. P., Fernández-Solari, J., de la Cal, C., Iribarne, M., Suburo, A. M., Rettori, V., McCann, S. M., y Elverdin, J. C. (2006). Inhibition of salivary secretion by activation of cannabinoid receptors. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 231(8), 1421–1429. <https://doi.org/10.1177/153537020623100816>
- Prestifilippo, J. P., Fernández-Solari, J., Martinel Lamas, D. J., Rios, C. E., Mohn, C., Perazzo, J. C., Rivera, E. S., Elverdin, J. C., y Medina, V. A. (2016). Pharmacological targeting of histamine H4 receptor in periodontal disease. *Oral Diseases*, 22(5), 423–429. <https://doi.org/10.1111/odi.12467>
- Prestifilippo, J. P., Medina, V. A., Mohn, C. E., Rodriguez, P. A., Elverdin, J. C., y Fernández-Solari, J. (2013). Endocannabinoids mediate hyposalivation induced by inflammogens in the submandibular glands and hypothalamus. *Archives of Oral Biology*, 58(9), 1251–1259. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.04.003>
- Qian, H., Yi, J., Zhou, J., Zhao, Y., Li, Y., Jin, Z., y Ding, Y. (2013). Activation of cannabinoid receptor CB2 regulates LPS-induced pro-inflammatory cytokine production and osteoclastogenic gene expression in human periodontal ligament cells. *Open Journal of Stomatology*, 3(1), 44–51. <https://doi.org/10.4236/ojst.2013.31009>
- Qian, H., Zhao, Y., Peng, Y., Han, C., Li, S., Huo, N., Ding, Y., Duan, Y., Xiong, L., y Sang, H. (2010). Activation of cannabinoid receptor CB2 regulates osteogenic and osteoclastogenic gene expression in human periodontal ligament cells. *Journal of Periodontal Research*, 45(4), 504–511. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2009.01265.x>

Rettori, V., Lomniczi, A., Elverdin, J. C., Suburo, A., Faletti, A., Franchi, A., y McCann, S. M. (2000). Control of salivary secretion by nitric oxide and its role in neuroimmunomodulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 917, 258–267. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05391.x>

Roa, I., y Del Sol, M. (2018). Obesity, salivary glands and oral pathology. *Colombia Medica (Cali, Colombia)*, 49(4), 280–287. <https://doi.org/10.25100/cm.v49i3.3919>

Tabak, L. A., Levine, M. J., Mandel, I. D., y Ellison, S. A. (1982). Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *Journal of Oral Pathology*, 11(1), 1–17. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1982.tb00138.x>

Taylor, G. W., Loesche, W. J., y Terpenning, M. S. (2000). Impact of oral diseases on systemic health in the elderly: diabetes mellitus and aspiration pneumonia. *Journal of Public Health Dentistry*, 60(4), 313–320. <https://doi.org/10.1111/j.1752-7325.2000.tb03341.x>

Troncoso, G. R., Balcarcel, N. B., Allamprese, S. G., Mohn, C. E., Elverdin, J. C., y Ossola, C. A. (2020). Saliva y reparación tisular: un natural e inexplorado universo terapéutico. *Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires*, 35(80), 65–84. <https://revista.odontologia.uba.ar/index.php/rfouba/article/view/57>

Vacas, M. I., Amer, M., Chiarenza, A. P., Luchelli, M. A., Mandalunis, P. M., y Elverdin, J. C. (2008). Influence of submandibulectomy on alveolar bone loss in rats. *Journal of Periodontology*, 79(6), 1075–1080. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070566>

Vazão, A. R., Claudino, L., Pimpinato, P. P., Sampaio, L. V., Fiais, G. A., de Freitas, R. N., Justo, M. P., Brito, V. G. B., Oliveira, S. H. P., Lima, R. R., Cintra, L. T. Â., y Chaves-Neto, A. H. (2024). Experimental apical periodontitis alters salivary biochemical composition and induces local redox state disturbances in the salivary glands of male rats. *Clinical Oral Investigations*, 28(2), 154. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05540-6>

Waasdorp, M. (2022). Wat is de bijdrage van speeksel aan wondgenezing? [How does saliva contribute to wound healing?]. *Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde*, 129(6), 275–278. <https://doi.org/10.5177/ntvt.2022.06.21113>

Wang, X., Pang, K., Wang, J., Zhang, B., Liu, Z., Lu, S., Xu, X., Zhu, L., Zhou, Z., Niu, M., Gao, J., Li, J., Zhao, F., y Wu, J. (2022). Microbiota dysbiosis in primary Sjögren's syndrome and the ameliorative effect of hydroxychloroquine. *Cell Reports*, 40(11), 111352. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111352>

Yang, B., Pang, X., Guan, J., Liu, X., Li, X., Wang, Y., Chen, Z., y Cheng, B. (2023). The association of periodontal diseases and Sjogren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, 9, 904638. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.904638>

Yucel-Lindberg, T., y Båge, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 15, e7. <https://doi.org/10.1017/erm.2013.8>

Zhang, Y., Wang, X., Li, H., Ni, C., Du, Z., y Yan, F. (2018). Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 883–893. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.146>

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Dirección para correspondencia

Cátedra de Fisiología  
Facultad de Odontología  
Universidad de Buenos Aires  
Marcelo T. de Alvear 2142  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1122AA  
[javier.fernandezsolari@odontologia.uba.ar](mailto:javier.fernandezsolari@odontologia.uba.ar)

La Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires se encuentra bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0

