

Efecto de la Hipoxia sobre los Tejidos de la Cavidad Oral: Revisión de la Literatura

Effect of Hypoxia on Oral Tissues: Literature Review

Recibido 03/10/2022

Aceptado 15/12/2022

Rugolo G, Astrauskas, JI, Martinez MP,
Terrizzi AR

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

RESUMEN

La exposición a hipoxia es considerada un estímulo estresante, por lo que el organismo desarrolla mecanismos de aclimatación para asegurar la homeostasis. Si bien el efecto de la hipoxia sobre los distintos sistemas de tejidos y órganos ha sido bien documentado, el rol de los bajos niveles de O₂ en la cavidad oral no ha recibido el mismo análisis. En este trabajo se revisaron los datos bibliográficos disponibles sobre el efecto de la hipoxia sobre el tejido periodontal, las glándulas salivales, la pulpa dental y el hueso mandibular y alveolar. De lo analizado en la bibliografía, resulta evidente que los bajos niveles de O₂ aumentan el número de mediadores inflamatorios que inducen la progresión de la enfermedad periodontal y, a su vez, la inflamación establecida durante dicha enfermedad agrava aún más las condiciones de hipoxia tisular. Las glándulas salivales también se encuentran afectadas durante la exposición a hipoxia, disminuyendo la cantidad de saliva secretada, observándose alteraciones ultraestructurales en el parénquima glandular. Por otra parte, se ha establecido que la hipoxia puede tener efectos deseados para el cultivo de células madre de la pulpa dental, lo cual resulta útil en el campo de la odontología reparativa y también para el movimiento dental durante los tratamientos ortodónticos. En conclusión, para determinar los efectos de la hipoxia en la cavidad oral se debe analizar no sólo el tipo de tejido involucrado sino también las condiciones de hipoxia a las cuales éste es sometido, así también como la duración de la exposición y la modalidad de hipoxia.

Palabras clave: hipoxia, tejidos orales, periodontitis, salud oral, glándulas salivales

ABSTRACT

Exposure to hypoxia is considered a stressful stimulus, therefore the organism develops acclimation mechanisms to try to ensure homeostasis. Although the effect of hypoxia on different tissues and organs has been very well documented, the role of low levels of O₂ in the oral cavity has not received the same

analysis. In this review, we analyzed the available bibliographic data concerning the effects of hypoxia on periodontal tissue, salivary glands, and dental pulp. The published evidence demonstrates that low O₂ levels increase the number of inflammatory mediators that induce the progression of periodontal disease, and, in turn, the inflammation established during the progression of periodontitis aggravates tissue hypoxia conditions. Salivary glands are also affected during hypoxic exposure, decreasing salivary secretion, and leading to ultrastructural alterations in the glandular parenchyma. On the other hand, hypoxia could also be beneficial in some scenarios. It has been established that dental pulp cells grow better in culture under hypoxic conditions than they do in normoxia. Furthermore, mild hypoxia seems to stimulate periodontal ligament cells proliferation and matrix degradation, key events during for orthodontic treatments. In conclusion, to determine the effects of hypoxia in the oral cavity, it is necessary to analyze not only the type of tissue involved but also the hypoxic conditions to which it is subjected, as well as its duration and modality.

Keywords: hypoxia, oral tissues, periodontitis, oral health, salivary glands.

INTRODUCCIÓN

La hipoxia hipóxica (HX) puede definirse como una disminución en la presión parcial de oxígeno, la cual resulta insuficiente para saturar a la hemoglobina. Este tipo de hipoxia se da por dos mecanismos: 1) una disminución de la presión barométrica que produce menor cantidad de oxígeno (O₂) respirable, que es lo que ocurre a medida que se asciende sobre el nivel del mar (Muthuraju y Pati, 2014), y 2) debido a deficiencias cardíacas o pulmonares. A pesar de que los efectos de la hipoxia en el organismo han sido ampliamente estudiados, menos es lo que se sabe sobre los efectos de los bajos niveles de O₂ sobre los tejidos de la cavidad bucal. Dado el amplio número de personas que cohabitan con alguna de las condiciones de hipoxia mencionadas (ya sea por residir, visitar o trabajar en zonas de gran altitud, o por padecer alguna enfermedad que limite el pasaje de oxígeno de los pulmones a la sangre o su transporte por la misma), es relevante el análisis de los efectos de la hipoxia sobre los tejidos orales.

La exposición a hipoxia es considerada como un estímulo estresante para el organismo, por lo que se ponen en juego mecanismos compensatorios o de aclimatación para hacer frente a esta situación. Estos mecanismos involucran cambios a nivel hematológico, cardiovascular, renal, respiratorio y metabólico, con el objetivo de mantener la homeostasis (Arestegui et al., 2011). A nivel celular se desarrolla una serie de eventos moleculares que intentan proteger a la

célula durante el estímulo hipóxico. En este contexto, son los factores inducibles por hipoxia (HIF) quienes coordinan las respuestas celulares a la HX (Semenza, 2012). HIF-1 es un heterodímero compuesto por HIF-1 α y HIF-1 β que se transloca al núcleo y que, asociado a otras proteínas, inicia la transcripción de un gran número de genes en respuesta a la HX (Semenza, 2004). HIF-1 α se expresa constitutivamente en la célula, pero en condiciones de normoxia es rápidamente hidroxilado en los residuos de prolina por prolyl-hidroxilasas, marcándolo para su degradación por el sistema ubiquitina-proteosoma. Cuando la concentración de O₂ disminuye, HIF-1 α no es degradado, permitiendo la formación del heterodímero y su unión a los elementos de respuesta a hipoxia en los promotores de numerosos genes, lo que activa una respuesta sistémica que coordina la glucólisis, eritropoyesis, angiogénesis y apoptosis (Figura 1). Es por lo antedicho que el HIF-1 α cumple un rol crítico como sensor celular de O₂ y regulador de la respuesta adaptativa celular a la HX (Nallamshetty et al., 2013). De todo lo antedicho se desprende que no existe una única modalidad de exposición a hipoxia, sino que la magnitud de activación del HIF-1 α dependerá no sólo de los niveles de O₂ del microambiente celular sino también del tiempo que dure la exposición a hipoxia y su modalidad (continua o intermitente, siendo esta última modalidad una alternancia entre períodos hipóxicos y normóxicos).

HIPOXIA Y TEJIDOS PERIODONTALES

Es el campo de la biología periodontal el que mayores contribuciones ha recibido con respecto a los efectos de la HX en los tejidos orales, probablemente porque la periodontitis (P) es una afección de alta incidencia en la cavidad bucal. Cabe destacar que la P es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen multifactorial, que cursa con un microambiente hipóxico, lo cual promueve la expresión y activación de diversas moléculas destinadas a erradicar el agente infeccioso (Celik y Kantarci, 2021). Algunas de las moléculas que se activan durante este proceso, y que en principio tienen la finalidad de eliminar la noxa, promueven en contrapartida la progresión del proceso inflamatorio y la destrucción tisular. Las más estudiadas son las prostaglandinas (en particular, la prostaglandina E₂, PGE₂, que induce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, participa en la resorción ósea, en la señalización del dolor y en la inducción de producción de citoquinas), el óxido nítrico (NO, agente vasodilatador y destructor de microorganismos), las especies reactivas del oxígeno como el anión superóxido o el radical hidroxilo (ROS, en exceso inducen estrés oxidativo y daño en las membranas celulares), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, necesario para la formación de nuevos vasos sanguíneos en los sitios de inflamación), entre otras. Los

datos que han arrojado numerosos estudios, tanto in vitro como in vivo, demuestran una clara asociación entre la progresión de la enfermedad periodontal y la hipoxia (Bozyel et al., 2021). En estudios en ratas expuestas continuamente a una altura simulada de 4500 metros y sometidas a periodontitis experimental, Xiao et al., en 2012, han reportado una mayor diversidad bacteriana en el fluido crevicular, lo que derivó en un aumento de la movilidad dental y del índice gingival en los animales hipóxicos al cabo de 8 semanas. Choi et al., comunicaron en 2013 que ciertos patógenos periodontales, tales como la *Porphyromona gingivalis*, han desarrollado mecanismos contra las ROS cuando se los somete a bajos niveles de O₂. Estas especies reactivas son consideradas activadoras de metaloproteinasas (MMP), responsables de degradación colágena periodontal y resorción ósea, dos características indiscutibles de la enfermedad periodontal (Kim et al., 2013). Los autores están de acuerdo en que, en estos modelos animales, la HX parecería ser responsable de la regulación de varios mediadores inflamatorios que cumplen un papel importante durante el desarrollo de la P. En este contexto, Jian et al., en 2014, encontraron un aumento de NO, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y PGE₂ en un cultivo de células del ligamento periodontal sometido a HX y estimulado con lipopolisacárido bacteriano. Además, estudios previos de nuestro laboratorio han demos-

trado un aumento de PGE₂ y mayor actividad de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (NOSi) en tejido gingival de ratas en crecimiento expuestas a 506 mbar (aproximadamente 5500 m) de forma intermitente (Terrizzi et al., 2013). Estos mayores niveles de mediadores inflamatorios se correlacionaron en el mismo modelo experimental con una mayor pérdida ósea alveolar y aumento en la altura del ligamento periodontal. Estudios en humanos también sustentan la hipótesis de que la hipoxia agrava la enfermedad periodontal ya que estudios epidemiológicos han revelado que la morbilidad de dicha enfermedad es mayor en aquellas poblaciones expuestas a zonas de gran altitud con respecto a individuos de otras áreas geográficas (Garlet et al., 2006).

Como se mencionó anteriormente, la intrincada relación entre la hipoxia y la enfermedad periodontal está orquestada por HIF-1 α , factor de transcripción que se activa en las células frente a la exposición a bajos niveles de O₂. Los niveles de HIF-1 α se han visto incrementados en células de ligamento periodontal humano de pacientes con periodontitis, al mismo tiempo que se lo ha correlacionado con el aumento de la expresión de numerosas moléculas clave para la progresión de la enfermedad tales como interleuquina 6, VEGF y MMP (Bozyel et al., 2021). En síntesis, la relación entre la enfermedad periodontal y la hipoxia ha sido ampliamente estudiada y se puede concluir

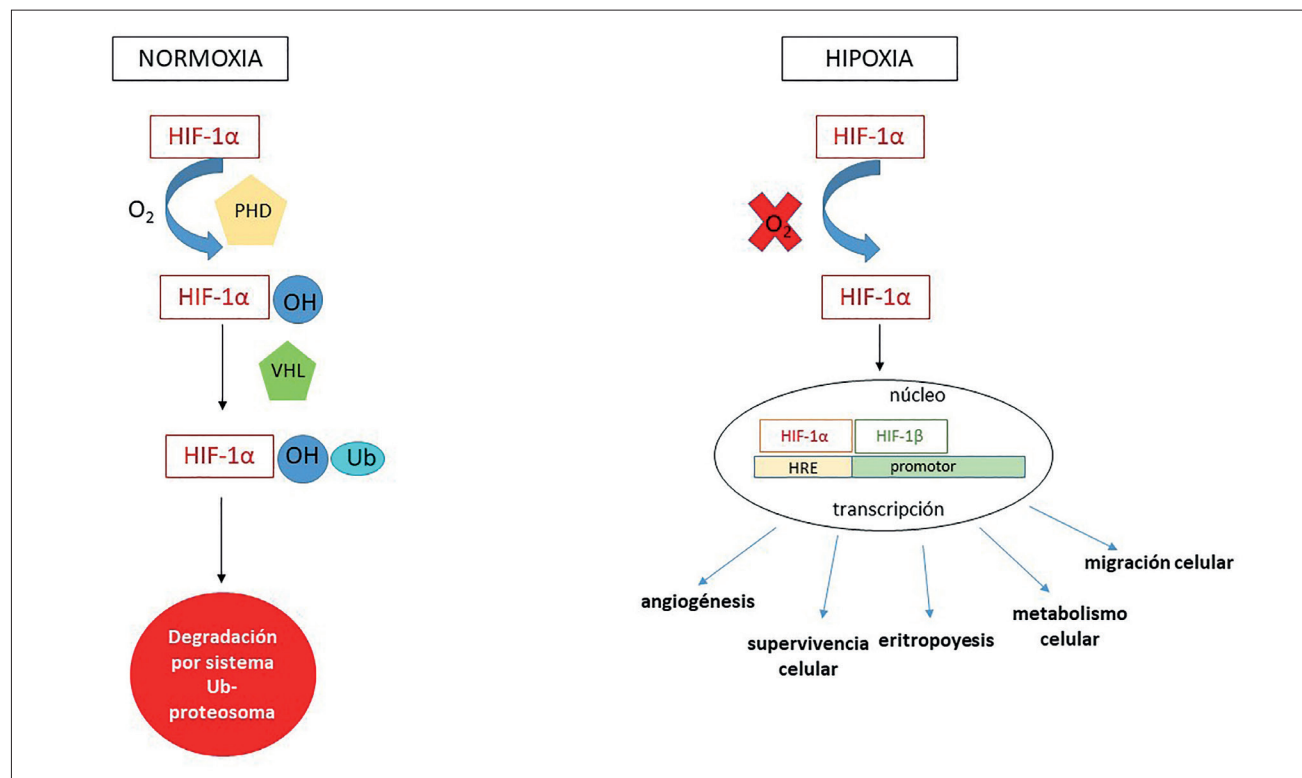


FIGURA 1. Regulación de la degradación de HIF-1 α en condiciones de normoxia y de hipoxia. PHD: prolyl-hidroxilasas, HRE: elementos de respuesta a hipoxia, VHL: proteína Von Hippel-Lindau, Ub: ubiquitina

que la inflamación inducida durante la P disminuye los niveles de O₂ tisular, mientras que la hipoxia incrementa la expresión de diversos mediadores moleculares que fomentan la progresión de la inflamación, estableciéndose de ese modo un ciclo de retroalimentación positiva que permite la persistencia de la enfermedad en el tiempo.

HIPOXIA Y GLÁNDULAS SALIVALES

Al contrario de lo que sucede con el campo periodontal, los estudios llevados a cabo en glándulas salivales son escasos. Scott y Gradwell observaron en 1989 cambios hiperémicos en las GSM, y parótidas de ratas expuestas a 5500 metros de altitud sin alteraciones del parénquima de dichos órganos. En 1995, Elverdin et al., reportaron una menor secreción salival en ratas expuestas a HX. Sin embargo, dicho estudio fue llevado a cabo con altitudes similares a 7000 metros, donde no se encuentran asentamientos humanos permanentes. Estudios en humanos expuestos durante 2 días a 4350 m (hipoxia aguda) han reflejado un aumento del flujo salival y una disminución de la concentración de potasio salival (Pilardeau et al.,1990).

En nuestro laboratorio hemos estudiado el efecto de la exposición, tanto continua como intermitente, a hipoxia crónica sobre las glándulas submaxilares de ratas. Hemos evidenciado un aumento en los niveles de PGE₂ y ROS, así como también alteraciones microestructurales en las glándulas de animales expuestos sobre todo a hipoxia intermitente, tales como la presencia de núcleos apoptóticos en células de los conductos intercalares y alteraciones mitocondriales en células acinares. Además, dichos cambios moleculares y estructurales se asociaron con una menor tasa de flujo salival estimulado en los animales (Ter-

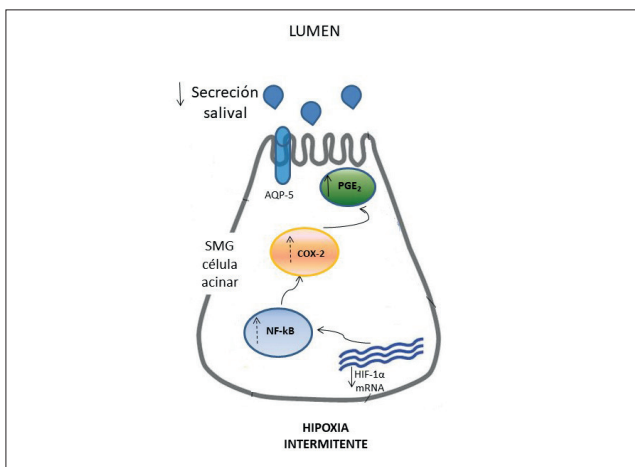


FIGURA 2. Modelo de hiposalivación asociado a hipoxia intermitente. Durante la hipoxia intermitente, la activación de HIF-1α es incompleta, por lo que se induciría un aumento de PGE₂, molécula asociada con hiposalivación. Flecha continua: datos publicados. Flecha discontinua: hipótesis (datos no publicados). Modificado de Terrizzi et al., 2018

rizzi et al., 2018), lo cual indicaría que la exposición a hipoxia se asocia a hiposecreción salival, pudiendo afectar otros tejidos orales debido a la disminución en la cantidad de saliva necesaria para mantener la homeostasis de la misma (Figura 2: modelo propuesto de hiposalivación asociado a hipoxia). Resta dilucidar si la hipoxia modifica los componentes salivales, afectando su calidad, y los mecanismos por los cuales la secreción salival se encuentra disminuida.

HIPOXIA Y PULPA DENTAL

La pulpa dental es un tejido conectivo derivado de las células de la cresta neural que se encuentra rodeado de tejido mineralizado. Una de sus principales características, además de contener a los odontoblastos, células formadoras de dentina, es la presencia de células madre mesenquimales. Las células madre de la pulpa dental (CMP) resultan atractivas para su uso en investigación sobre la regeneración pulpar ya que son de fácil obtención y, además, expresan una gran cantidad de marcadores que las hacen candidatas para su uso en otros campos de la medicina regenerativa (neurología, angiogénesis, cicatrización de heridas, formación de tejido óseo, etc) (Ahmed et al., en 2016). Las células de la pulpa dental pueden estar expuestas a hipoxia debido a varios estímulos fisiológicos y patológicos, tales como fuerzas ortodónticas, trauma oclusal, masticación, formación radicular, etc (Gomez Sosa et al., 2022). En cuanto a la hipoxia y las CMP, varios estudios se han llevado a cabo para establecer las mejores condiciones de cultivo de estas células, debido a la premisa de que, por encontrarse en un ambiente fisiológicamente hipóxico, las CMP proliferarían de mejor manera en cultivos con baja tensión de O₂. Ahmed et al., en 2016, han evidenciado que las CMP exhiben mejor morfología en cultivos hipóxicos con respecto a los normóxicos (3% O₂ vs. 20% O₂), a la vez que expresan un mayor número de marcadores de superficie, presentan mayor potencial migratorio y proliferativo. Por su parte, Orikasa et al., 2022, demostró que la hipoxia promovió la diferenciación osteoblástica/odontoblástica, lo que explicaría la tendencia a la mineralización pulpar luego de sufrida una injuria dental. Si bien los avances en este campo de investigación son prometedores, existe discrepancia en la literatura con respecto al rango de exposición a hipoxia de las células estudiadas (Werle et al., 2016). Esta heterogeneidad en los protocolos y modelos experimentales dificulta estandarizar un método para el cultivo de las CMP con baja tensión de O₂.

HIPOXIA Y HUESO MANDIBULAR Y ALVEOLAR

Ha sido ampliamente estudiado el efecto de la exposición a HX sobre la biomecánica femoral de la rata en distintas etapas de la vida postnatal. Sin embargo, los estudios referentes al hueso mandibular y alveolar son escasos. La bibliografía indica que la exposición

a hipoxia de ratas (concretamente, a altura simulada entre 4000 y 5000 metros sobre el nivel del mar) induce cambios negativos sobre las propiedades biomecánicas del hueso mandibular, afectando negativamente la capacidad de la mandíbula para soportar cargas y, por lo tanto, incrementando el riesgo a la fractura (Martínez et al., 2011, Conti et al., 2012, Hosomichi et al., 2017). Estudios más recientes establecen la relación negativa entre la exposición a hipoxia y el riesgo incrementado de fractura mandibular, cuando el hueso alveolar está además afectado por enfermedad periodontal (Terrizzi et al., 2021). Este mismo estudio ha demostrado que los bajos niveles de O₂, experimentados tanto de forma continua como intermitente, han inducido reabsorción de las corticales linguales mandibulares, lo cual demuestra una asociación entre la HX y la osteólisis, presuntamente debida a activación osteoclástica durante HX (Knowles, 2015). Los efectos de la HX sobre el hueso alveolar también se han estudiado considerando los movimientos ortodónticos. A este respecto, es sabido que estos movimientos comprimen los vasos sanguíneos de la zona de presión radicular, generando un microambiente hipóxico (Niklas et al., 2013). La activación de HIF-1 α durante el desarrollo de las fuerzas ortodónticas estimularía no sólo la angiogénesis, sino la proliferación de las células del ligamento periodontal y la activación de las MMP necesarias para la degradación de la matriz y el movimiento dental (Wilde et al., 2003). Sin embargo, dependiendo del gradiente de oxígeno, la activación de HIF-1 α puede inducir apoptosis y, por lo tanto, disminuir la proliferación celular de las células del ligamento. En conclusión, la hipoxia que fisiológicamente se alcanza durante los movimientos ortodónticos parecería favorecer los procesos de remodelación ósea (Niklas et al., 2013).

CONCLUSIONES

Resulta evidente que los efectos de la hipoxia a nivel oral no son iguales en todos los tejidos y órganos, y no siempre es perjudicial ni se observa un efecto deletéreo cuantificable o medible. En consecuencia, para establecer los efectos de la exposición a hipoxia sobre los tejidos bucales es preciso no sólo identificar el órgano en estudio sino también: I) el grado de hipoxia al que está expuesto (es decir, la saturación de O₂), II) la duración de la exposición (aguda, crónica), y III) la modalidad de la misma (intermitente, continua).

En los tejidos periodontales, en términos generales, se evidencia que los bajos niveles de O₂ resultan perjudiciales para los mismos, en especial cuando existe una periodontitis ya establecida. En este caso se genera un ciclo de retroalimentación positiva en donde la inflamación desarrollada durante la enfermedad periodontal disminuye aún más los niveles de oxígeno del microambiente que rodea a la lesión periodontal, y la hipoxia incrementa la concentración de los me-

diadores inflamatorios protagonistas durante la periodontitis.

La hipoxia también resultaría perjudicial para el funcionamiento de las glándulas submaxilares y para el mantenimiento de la homeostasis del hueso mandibular y alveolar, sobre todo cuando la modalidad de exposición a hipoxia es intermitente, presuntamente por la poca activación del HIF-1 α , factor de transcripción clave en la coordinación de la respuesta de los tejidos a la hipoxia.

A pesar de lo anteriormente mencionado, la hipoxia podría resultar beneficiosa para ciertos tejidos en condiciones particulares, tal es el caso del cultivo de células madre de la pulpa dental o durante los movimientos ortodónticos, donde se demostró que la exposición controlada a hipoxia estimula la angiogénesis y la proliferación de células del ligamento periodontal. En síntesis, los efectos de la exposición de los tejidos orales a bajos niveles de oxígeno no son tan claros como los evidenciados en otros tejidos del organismo (médula ósea, sistema respiratorio o circulatorio, por ejemplo). Una dificultad a la hora de determinar si la hipoxia resulta perjudicial para algún tejido de la cavidad oral es la disparidad de condiciones experimentales que se encuentran en la bibliografía, dificultando en gran medida la comparación de resultados. Sería beneficioso que, al establecer los diseños experimentales, los investigadores emulasen los niveles de saturación de O₂ de los tejidos de la forma más similar posible a la que están sometidos en condiciones biológicas. De esta manera, permitiría una homogeneidad de datos que facilitara el arribo a conclusiones que mejorarían la toma de decisiones clínicas en lo que respecta a salud oral.

REFERENCIAS

- Ahmed, N. E., Murakami, M., Kaneko, S. y Nakashima, M. (2016). The effects of hypoxia on the stemness properties of human dental pulp stem cells (DPSCs). *Scientific Reports*, 6, 35476. <https://doi.org/10.1038/srep35476>
- Arestegui, A. H., Fuquay, R., Sirota, J., Swenson, E. R., Schoene, R. B., Jefferson, J. A., Chen, W., Yu, X. Q., Kelly, J. P., Johnson, R. J. y Escudero, E. (2011). High altitude renal syndrome (HARS). *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(11), 1963–1968. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121316>
- Bozyel, B., Kalkan, A. C. y Özdemir, B. (2021). The role of hypoxia on periodontal disease. *Journal of Gazi University Health Sciences Institute*, 3(1), 33–44. <https://dergipark.org.tr/en/pub/guhs/issue/62239/885997>

- Celik, D. y Kantarci, A. (2021). Vascular changes and hypoxia in periodontal disease as a link to systemic complications. *Pathogens* (Basel, Switzerland), 10(10), 1280. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101280>
- Choi, C. H., Spooner, R., DeGuzman, J., Koutouzis, T., Ojcius, D. M. y Yilmaz, Ö. (2013). Porphyromonas gingivalis-nucleoside-diphosphate-kinase inhibits ATP-induced reactive-oxygen-species via P2X7 receptor/NADPH-oxidase signalling and contributes to persistence. *Cellular Microbiology*, 15(6), 961–976. <https://doi.org/10.1111/cmi.12089>
- Conti, M. I., Terrizzi, A. R., Lee, C. M., Mandalunis, P. M., Bozzini, C., Piñeiro, A. E. y Martínez, M. del P. (2012). Effects of lead exposure on growth and bone biology in growing rats exposed to simulated high altitude. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 88(6), 1033–1037. <https://doi.org/10.1007/s00128-012-0602-2>
- Elverdin, J. C., Chiarenza, A. P., Frid, A. B. y Giglio, M. J. (1995). Effects of chronic hypoxia on the secretory responses of rat salivary glands. *Archives of Oral Biology*, 40(5), 459–462. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)00158-8](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)00158-8)
- Garlet, G. P., Cardoso, C. R., Silva, T. A., Ferreira, B. R., Avila-Campos, M. J., Cunha, F. Q. y Silva, J. S. (2006). Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiology and Immunology*, 21(1), 12–20. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2005.00245.x>
- Gomez-Sosa, J. F., Cardier, J. E. y Caviedes-Bucheli, J. (2022). The hypoxia-dependent angiogenic process in dental pulp. *Journal of Oral Biosciences*, 64(4), 381–391. <https://doi.org/10.1016/j.job.2022.08.004>
- Hosomichi, J., Kuma, Y. I., Oishi, S., Nagai, H., Maeda, H., Usumi-Fujita, R., Shimizu, Y., Kaneko, S., Shitano, C., Suzuki, J. I., Yoshida, K. I. y Ono, T. (2017). Intermittent hypoxia causes mandibular growth retardation and macroglossia in growing rats. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 151(2), 363–371. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2016.02.033>
- Jian, C., Li, C., Ren, Y., He, Y., Li, Y., Feng, X., Zhang, G. y Tan, Y. (2014). Hypoxia augments lipopolysaccharide-induced cytokine expression in periodontal ligament cells. *Inflammation*, 37(5), 1413–1423. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9865-6>
- Kim, K. A., Chung, S. B., Hawng, E. Y., Noh, S. H., Song, K. H., Kim, H. H., Kim, C. H. y Park, Y. G. (2013). Correlation of expression and activity of matrix metalloproteinase-9 and -2 in human gingival cells of periodontitis patients. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 43(1), 24–29. <https://doi.org/10.5051/jpis.2013.43.1.24>
- Knowles H. J. (2015). Hypoxic regulation of osteoclast differentiation and bone resorption activity. *Hypoxia* (Auckland, N.Z.), 3, 73–82. <https://doi.org/10.2147/HP.S95960>
- Martínez, M. del P., Bozzini, C., Olivera, M. I., Dmytrenko, G. y Conti, M. I. (2011). Aluminum bone toxicity in immature rats exposed to simulated high altitude. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 29(5), 526–534. <https://doi.org/10.1007/s00774-010-0254-4>
- Muthuraju, S. y Pati, S. (2014). Effect of hypobaric hypoxia on cognitive functions and potential therapeutic agents. *The Malaysian Journal of Medical Sciences*, 21(Spec Issue), 41–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405810/>
- Nallamshetty, S., Chan, S. Y. y Loscalzo, J. (2013). Hypoxia: a master regulator of microRNA biogenesis and activity. *Free Radical Biology & Medicine*, 64, 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.022>
- Niklas, A., Proff, P., Gosau, M. y Römer, P. (2013). The role of hypoxia in orthodontic tooth movement. *International Journal of Dentistry*, 2013, 841840. <https://doi.org/10.1155/2013/841840>
- Orikasa, S., Kawashima, N., Tazawa, K., Hashimoto, K., Sunada-Nara, K., Noda, S., Fujii, M., Akiyama, T. y Okiji, T. (2022). Hypoxia-inducible factor 1 α induces osteo/odontoblast differentiation of human dental pulp stem cells via Wnt/ β -catenin transcriptional cofactor BCL9. *Scientific Reports*, 12(1), 682. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04453-8>
- Pilardeau, P., Richalet, J. P., Bouissou, P., Vaysse, J., Larmignat, P. y Boom, A. (1990). Saliva flow and composition in humans exposed to acute altitude hypoxia. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 59(6), 450–453. <https://doi.org/10.1007/BF02388627>
- Scott, J. y Gradwell, E. (1989). A quantitative study of the effects of chronic hypoxia on the histological structure of the rat major salivary glands. *Archives of Oral Biology*, 34(5), 315–319. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(89\)90103-9](https://doi.org/10.1016/0003-9969(89)90103-9)

Semenza G. L. (2004). O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), 96(3), 1173–1177. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00770.2003>

Semenza G. L. (2012). Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, 148(3), 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>

Terrizzi, A. R., Conti, M. I., Martínez, M. P. y Fernández-Solari, J. (2018). The process of acclimation to chronic hypoxia leads to submandibular gland and periodontal alterations: an insight on the role of inflammatory mediators. *Mediators of Inflammation*, 2018, 6794508. <https://doi.org/10.1155/2018/6794508>

Terrizzi, A. R., Fernandez-Solari, J., Lee, C. M., Bozzini, C., Mandalunis, P. M., Elverdin, J. C., Conti, M. I. y Martínez, M. P. (2013). Alveolar bone loss associated to periodontal disease in lead intoxicated rats under environmental hypoxia. *Archives of Oral Biology*, 58(10), 1407–1414. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.06.010>

Terrizzi, A. R., Rugolo, G., Bozzini, C., Conti, M. I., Fernández-Solari, J. y Martínez, M. P. (2021). Mandibular biomechanical behavior of rats submitted to chronic intermittent or continuous hypoxia and periodontitis. *Sleep & Breathing*, 25(1), 519–527. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02158-2>

Werle, S. B., Chagastelles, P., Pranke, P. y Casagrande, L. (2016). The effects of hypoxia on in vitro culture of dental-derived stem cells. *Archives of Oral Biology*, 68, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.03.011>

Wilde, J., Yokozeki, M., Terai, K., Kudo, A. y Moriyama, K. (2003). The divergent expression of periostin mRNA in the periodontal ligament during experimental tooth movement. *Cell and tissue research*, 312(3), 345–351. <https://doi.org/10.1007/s00441-002-0664-2>

Xiao, X., Li, Y., Zhang, G., Gao, Y., Kong, Y., Liu, M. y Tan, Y. (2012). Detection of bacterial diversity in rat's periodontitis model under imitational altitude hypoxia environment. *Archives of Oral Biology*, 57(1), 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.07.005>

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Dirección para correspondencia

Cátedra de Fisiología
Facultad de Odontología
Universidad de Buenos Aires
Marcelo T. de Alvear 2142
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1122AA
antonela.terrizzi@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 2.5 Argentina

