

Antagonistas de los receptores de angiotensina II y salud periodontal en sujetos hipertensos. Un estudio piloto

Angiotensin II receptor blockers and periodontal health in hypertensive subjects. A pilot study

MARÍA G. MATOS^A, JESÚS HERNÁNDEZ^{B,*}, MARÍA DEL R. GARRIDO^A, GREGORY AZOURI^B, MARIALEJANDRA AGUILERA^B, MARÍA E. GUERRA^C, ANITA ISRAEL^A

Resumen

Se evaluó si la terapia antihipertensiva con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) en sujetos hipertensos, causa un efecto protector sobre los tejidos periodontales, para lo cual se cuantificaron las variables antropométricas, cardiovasculares, periodontales y de hábitos de higiene oral en dos grupos de sujetos, el primero (n=12) tratado con ARA II y el segundo (n=12) tratado con otros antihipertensivos. A cada sujeto se le calculó el Índice Periodontal Simplificado (IPS). Los resultados muestran que los valores de presión arterial (PAS, PAD y PAM) fueron significativamente mayores en el grupo tratado con otro antihipertensivo cuando se compara con los tratados con ARA II, mientras que los valores de glicemia, colesterol, triglicéridos y VLDL presentaban una tendencia a incremento no significativa en el grupo que recibió tratamiento con otro tipo de antihipertensivos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros antropométricos y en los hábitos de higiene oral, ni en el valor del IPS entre los grupos estudiados. El porcentaje de sujetos con salud periodontal fue menor en el grupo tratado con ARA II (25% vs. 58%). Nuestros resultados sugieren que los ARA II no aportan un efecto protector adicional en la salud del periodonto. Se requiere investigación adicional para obtener resultados conclusivos.

Palabras clave: Enfermedad periodontal, hipertensión, antagonistas de los receptores de angiotensina II

Abstract

It was determined whether antihypertensive treatment with angiotensin II receptor blockers (ARBs) in hypertensive subjects, causes a protective effect on periodontal tissues, for this purpose were quantified the anthropometric, cardiovascular, periodontal variables and oral hygiene habits in two groups of subjects, the first (n=12) treated with ARBs and the second (n=12) treated with another antihypertensive drug. In each subject the Simplified Periodontal Index (SPI) was calculated. Blood pressure values (SBP, DBP and MAP) were significantly higher in the group treated with another antihypertensive when compared to those treated with ARA II, whereas the values of glycaemia, cholesterol, triglycerides and VLDL showed a non-significant tendency to increase in the group that received treatment with another type of antihypertensive. There were no statistically significant differences between both groups in the anthropometric parameters, oral hygiene habits or SPI values. The percentage of subjects with periodontal health was lower in the ARBs treated group (25% vs. 58%). Our results suggest that ARBs do not confer an additional protective effect on the periodontium health; however it is necessary additional research for conclusive results.

Key words: Periodontal disease, hypertension, angiotensin II receptor blockers

A Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

B Cátedra de Bioquímica, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

C Coordinación de Investigación, Facultad de Odontología, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

* Correspondencia: biojesusucv@yahoo.es, gbrielamatos@hotmail.com.

Introducción

La enfermedad periodontal (EP) es quizás la infección crónica más común en adultos (Loesche y Grossman, 2001). Así, reportes recientes realizados por el CDCP (Centers for Disease Control and Prevention) indican que en los Estados Unidos de Norteamérica, el 47,2% de los sujetos mayores de 30 años manifiesta alguna forma de EP, la cual incrementa con la edad, reportándose que un 70,1% de los adultos mayores a 65 años la padecen (Eke y col., 2012; 2015) y en Latinoamérica, aunque no existen reportes suficientes y hay falta de unificación de criterios para el diagnóstico de la EP, parece repetirse el mismo patrón (Duque, 2016). Así, en un estudio realizado en una población de Brasil se encontró una prevalencia de 43% de periodontitis crónica en sujetos adolescentes y adultos jóvenes (Susin y col., 2011), mientras que en un estudio realizado en Venezuela sobre una población de 54.712 personas provenientes de diferentes etnias venezolanas y en las que se evaluó la condición periodontal, expresada como Índice Periodontal Comunitario (IPC), se evidenció que un 66,53% de los sujetos presentaban la encía sana (Morón y col., 2008).

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por infiltración leucocitaria, pérdida de tejido conectivo, resorción del hueso alveolar y formación del bolsillo periodontal, que afecta a los tejidos de soporte del diente, como la encía, el hueso alveolar y el ligamento periodontal y es el resultado del desequilibrio entre la respuesta inmunitaria del hospedador y su interacción con la flora de la placa dental marginal que coloniza al surco gingival, siendo la respuesta inflamatoria provocada por las bacterias en el tejido gingival, la responsable en última

instancia, de los daños ocasionados a dicho tejido (Loesche y Grossman, 2001).

Las bacterias por su parte, poseen ciertos factores de virulencia que contribuyen a la progresión de la EP, como las proteasas, las colagenasas, ciertos inhibidores quimiotácticos y endotoxinas. Es de especial interés la participación de los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, los cuales por múltiples mecanismos, son capaces de activar la respuesta inflamatoria en el hospedador. De esta manera, se ha identificado por ejemplo a un LPS de *Porphyromona gingivalis*, capaz de inducir la producción de diferentes citocinas proinflamatorias en el tejido periodontal, como la IL-6 e IL-8 por parte de los fibroblastos presentes en el ligamento periodontal (Holt y col., 1999), ocurriendo lo mismo en los queratinocitos gingivales (Johnson y col., 2010). Además, el LPS A de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* provoca, por diferentes procesos, la activación del factor de transcripción NF- κ B, originando un incremento en la síntesis del activador del plasminógeno y de las metaloproteinasas tipo 2 y 3, lo que se traduce en un aumento de la destrucción del tejido conectivo periodontal (Bodet y col., 2007).

Por otra parte, se ha determinado que los receptores tipo Toll 4 (TLR4) expresados en las células presentadoras de antígeno, pueden ser activados por la unión del LPS bacteriano, provocando la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) (Matsuzawa y col., 2005) y en última instancia, la activación del NF- κ B (Kawai y Akira, 2007). A nivel bucal se ha demostrado la presencia de TLR en tejidos gingivales y su participación en la patogénesis de la EP (Sarah y col., 2006).

Ahora bien, el estudio de la EP no se ha circunscrito sólo a la boca, sino que

esta entidad clínica ha sido asociada a enfermedades sistémicas (Watanabe y Cho, 2014), tales como el Síndrome Metabólico (SM) y a enfermedades asociadas a éste como la diabetes mellitus (Monea y col., 2014) y la hipertensión arterial (HTA) (Xin-Fang y col., 2014). Se conoce que, la liberación de ERO (Chapple, 1996; Dahiya y col., 2013) y la activación del NF-κB con la consecuente potenciación de la respuesta inflamatoria que ocurre durante la progresión de la EP (Nichols y col., 2001), son fenómenos también provocados por la angiotensina II (ANG II). Efectivamente, este péptido vasoactivo, además de estar involucrado en la regulación de la presión arterial (PA) (Ilgic y Škrbic, 2014) y la HTA (van Thiel y col., 2015) es considerado actualmente como un agente pro-inflamatorio que resulta de la estimulación de su receptor AT1 y activación aguas abajo del NF-κB (Wolf y col., 2002). Además, también se ha demostrado que la ANG II es capaz de incrementar la expresión de los TLR4 (Wu y col., 2009), receptores claves en la progresión de la EP.

Se ha descrito la presencia de todos los componentes del sistema renina angiotensina (SRA) en cultivos de fibroblastos gingivales de cobayos, conejos (Ohuchi y col., 2002; 2004) y en la encía de ratas (Santos y col., 2009). Además, también se reportó la presencia de receptores AT1 y AT2 en la pulpa dental de rata (Souza y col., 2007).

Recientemente, se confirmó la presencia de componentes del SRA como lo son: los receptores AT1, AT2 y la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en la encía humana (en la porción apical de la raíz dental, la papila interdental y el epitelio bucal) y se evaluó la expresión de los mismos en ausencia y presencia de gingivitis, encontrándose

que no hubo diferencias en la expresión de los receptores AT1 y AT2 entre ambas condiciones periodontales, sin embargo, los receptores AT1 se encontraron en mayor proporción que los AT2 en los fibroblastos y la actividad de la ECA, fue mayor en la gingivitis al compararse con la encía sana (Santos y col., 2015).

En modelos experimentales de EP, se ha demostrado que el pre-tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), inhibe la formación de ERO y por consiguiente previene inflamación gingival, la EP (Matos y col., 2013), así como la pérdida de masa del hueso alveolar (Araújo y col., 2013; Matos y col., 2013, Suda y col., 2013). Ahora bien, hasta el presente se desconoce si este mismo fenómeno se observa en humanos, por lo que procedimos a evaluar el efecto sobre periodonto de estos fármacos y compararlo con la acción de otros antihipertensivos en sujetos hipertensos con los estadios iniciales de enfermedad periodontal. Adicionalmente, debido a la asociación previamente reportada de la EP y la enfermedad cardiovascular, se comparó el estado cardiovascular, el perfil lipídico y las características antropométricas de los sujetos que recibían ARA II con aquellos que recibían otra terapia antihipertensiva.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal, donde se incluyeron 24 sujetos del sexo masculino con edades comprendidas entre 36 y 59 años, con HTA en tratamiento y fueron excluidos aquellos que presentaban enfermedades mentales, inmunológicas, que recibieran algún tratamiento que modificara el estado periodontal o aquellos edéntulos parciales o totales.

La muestra fue dividida en dos grupos de los cuales 12 recibían terapia con ARA II y el resto recibía tratamiento con otros tipos de antihipertensivos (siete recibían monoterapia, uno enalapril, dos captopril, uno verapamilo, dos amlodipina y uno hidroclorotiazida y cinco con terapia combinada que incluía nifedipina, bisoprolol, hidroclorotiazida, perindopril y amlodipina). De cada sujeto se registró la edad, las mediciones antropométricas: Peso, Índice de Masa Corporal (IMC), el % de grasa corporal, la Circunferencia Abdominal (CA) y cardiovasculares: Presión Arterial Sistólica (PAS) y Presión Arterial Diastólica (PAD). Se determinaron igualmente los niveles sanguíneos de glicemia, colesterol, triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol y VLDL colesterol, por métodos espectrofotométricos, utilizando para ello reactivos OLYMPUS, en el equipo automatizado de química sanguínea Olympus AU600 (Olympus America Inc., Center Vallery, California), del Laboratorio Principal del Hospital Universitario de Caracas. Se evaluaron también los hábitos de higiene oral: frecuencia de cepillado dental y uso de hilo dental. Estos registros se realizaron en la Unidad de Farmacología Clínica de la Facultad de Farmacia de la UCV.

Para determinar el estado de salud periodontal, se calculó el Índice Periodontal Simplificado (IPS) que permite clasificar clínicamente a los pacientes como sanos, con alteraciones gingivales, con periodontitis inicial o con periodontitis avanzada (Guerra y col., 2013). El IPS se calculó a partir de la evaluación de seis (6) dientes representativos de la dentición permanente de las dos arcadas: dos molares, dos premolares y dos incisivos centrales (dientes 16, 21, 24, 37, 41 y 44), registrándose con una sonda periodontal, la profundidad en milímetros del surco gingival en mesiovestibular y distolingual

(o distopalatino), la movilidad dental y la presencia de exudado hemorrágico de cada diente examinado. A cada medida de profundidad del surco se le sumó un punto por movilidad y otro por sangrado. Finalmente se sumaron todos los valores registrados, correspondiendo el total al IPS, el cual se interpretó de la siguiente manera: Salud periodontal: 12 a 24, Alteraciones gingivales: 25 a 35, Periodontitis inicial: 36 a 45 y Periodontitis avanzada: 46 o más. Es importante destacar que las mediciones anteriores se realizaron en todos los dientes de ambas arcadas, los cuales no presentaron en su mayoría alguna alteración periodontal, mientras que si sucedió en los dientes pre-establecidos para el cálculo del IPS. Todas las mediciones periodontales se realizaron en la Facultad de Odontología de la UCV, con odontólogos calificados para tal fin.

Este protocolo fue aprobado por los Comités de Bioética del Hospital Universitario de Caracas y de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela, todo esto en apego a la Convención de Helsinki para experimentación con seres humanos (1993), la Ley de Ejercicio de la Medicina y las Normas de Investigación Clínica del Ministerio del Poder Popular para la Salud y se realizó sólo con aquellos sujetos que firmaron el Consentimiento Informado.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como la media \pm error estándar de la media (E.E.M.). Se utilizó la prueba t de Student para comparar los valores de las variables sujetas a estudio y se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. El análisis de los resultados y la elaboración de los gráficos se realizaron empleando el programa GraphPad Prism versión 3.0.

Resultados

Como se muestra en la **Tabla I**, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables antropométricas, ni en los hábitos de higiene oral entre los grupos de estudio. En la **Tabla II** se muestran las características cardiovasculares, perfil lipídico y glicemia de los sujetos tratados o no con ARA II, donde se observan valores de presión arterial (PAS, PAD y PAM) significativamente mayores en el grupo tratado con otro antihipertensivo, mientras que los valores de glicemia, colesterol, triglicéridos y VLDL presentaban una tendencia a incremento no significativa en el grupo que recibió tratamiento con otro tipo de antihipertensivos. Al comparar los valores de IPS, se observó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre

Tabla I

Características antropométricas y hábitos de higiene oral en sujetos tratados con ARA II y en sujetos tratados con otro antihipertensivo

| Parámetro | Tratados con ARA | Tratados con otro antihipertensivo |
|--------------------------|------------------|------------------------------------|
| Peso (kg) | 94,2 ± 6,0 | 88,0 ± 4,4 |
| Edad (años) | 48,7 ± 1,8 | 50,2 ± 2 |
| IMC (kg/m ²) | 31,8 ± 1,9 | 29,9 ± 1,3 |
| % GC | 30,4 ± 1,7 | 30,2 ± 1,6 |
| CA (cm) | 108,3 ± 4,8 | 105,2 ± 4 |
| FEC. CEP. (veces/día) | 2,1 ± 0,2 | 2,2 ± 0,2 |
| % HD | 30,76 | 41,66 |

Cada cifra representa el valor de la media ± E.E.M. IMC = Índice de Masa Corporal; % GC= Porcentaje de Grasa Corporal; CA= Circunferencia Abdominal; FEC. CEP.= Frecuencia de cepillado. % HD= Porcentaje de sujetos que utilizan hilo dental

Tabla II

Características cardiovasculares y perfil lipídico en sujetos tratados con ARA II y en sujetos tratados con otro antihipertensivo

| Parámetro | Tratados con ARA | Tratados con otro antihipertensivo |
|---------------|------------------|------------------------------------|
| PAS (mmHg) | 128,2 ± 2,2 | 143 ± 5 * |
| PAD (mmHg) | 83,3 ± 2,5 | 91,8 ± 2,8 * |
| PAM (mmHg) | 93,9 ± 3,2 | 108,8 ± 3,9 ** |
| GLICEMIA | 92,2 ± 3,8 | 114,6 ± 13 |
| COLESTEROL | 180,4 ± 12 | 196,9 ± 7,7 |
| TRIGLICERIDOS | 153,3 ± 22,9 | 194,4 ± 22 |
| HDL | 36,8 ± 3,7 | 35,6 ± 1,9 |
| LDL | 117,4 ± 12 | 119,2 ± 7,7 |
| VLDL | 30,7 ± 4,6 | 41,3 ± 4,2 |

Cada cifra representa el valor de la media ± E.E.M. PAS= Presión Arterial Sistólica; PAD= Presión Arterial Diastólica. PAM= Presión Arterial Media. *p<0,01; **p<0,007

los sujetos tratados con ARA II y los que estaban bajo prescripción de otro tipo de antihipertensivo (Figura 1). Sin embargo, al categorizar a los grupos de acuerdo al estado de salud periodontal, basándose en el valor del IPS, los sujetos del grupo tratado con otro tipo de antihipertensivos presentaron un mayor porcentaje de estos con salud periodontal (58%), mientras que los tratados con ARA II presentaron un porcentaje mayor de alteración gingival y periodontal que los tratados con otro tipo de antihipertensivo (**Tabla III**).

Tabla III

Estado periodontal de los sujetos evaluados con base al IPS

| Estado Periodontal | Tratados con ARA II | Tratados con otro antihipertensivo |
|-----------------------|---------------------|------------------------------------|
| Salud Periodontal | 3 (25%) | 7 (58,33%) |
| Alteración Gingival | 8 (66,66%) | 4 (33,33%) |
| Periodontitis Inicial | 1 (8,33%) | 1 (8,33%) |

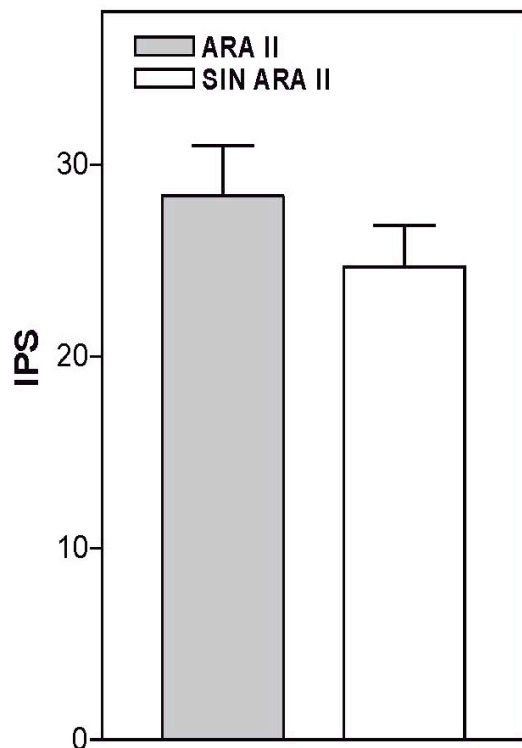


Figura 1. Efecto del tratamiento con ARA II sobre el Índice Periodontal Simplificado (IPS). Cada barra representa el valor de la media \pm E.E.M. del IPS, de sujetos tratados con ARA II (n=12) y tratados con otro tipo de antihipertensivos (n=12)

Discusión

La EP es considerada una entidad clínica multifactorial y hoy en día se acepta que puede ser el resultado de la confluencia de varios factores predisponentes, por lo que su estudio en humanos, en donde resulta complicado controlar muchas variables, puede ser bastante complejo, e incluso difícil de abordar e interpretar. Por ello, en el presente trabajo se tomaron en cuenta variables intervinientes, que de alguna forma pudieron ser controladas. Así, en primera instancia se decidió utilizar sujetos del sexo masculino de manera de evitar la posible interferencia que pueden tener las hormonas femeninas sobre el estado del periodonto. Efectivamente, se sabe que los receptores de estrógeno y progesterona se expresan en tejidos periodontales (Yih y col., 2000; Kawahara y

Shimazu, 2003) y estas hormonas pueden ejercer su efecto directo o indirecto sobre el periodonto, actuando sobre el tejido periodontal (Amar y Chung, 1994) o modulando la respuesta inmunitaria frente a microorganismos periodontales (Jitprasertwong y col., 2016), modificando así la integridad de este tejido.

Se ha demostrado que existe cierta asociación entre la hipertensión arterial y la prevalencia de dientes con patología apical. Efectivamente, se demostró que se realizaron más tratamientos endodónticos en dientes de pacientes hipertensos que en los de normotensos (Segura-Egea y col., 2010). Igualmente, se ha demostrado que existe asociación entre diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y EP, que podría incrementar el riesgo para controlar la glicemia en la DM2, la cual mejora cuando la EP es tratada (Genco, 2000). La obesidad y la hipertensión se sugieren como factores de riesgo para EP y pérdida dentaria, como se reporta en estudios epidemiológicos (Saito y col., 2001). El deterioro del metabolismo lipídico, hiperlipidemia o hiperglicemia, pueden exacerbar la periodontitis ya que los valores elevados de lípidos séricos conducen a un estado inflamatorio (Noack y col., 2000; Tsai y col., 2002; Morita y col., 2004). Se ha demostrado que el SM aumenta el riesgo de periodontitis, y se sugiere que las personas que presentan varios componentes del SM deben ser exhortadas a someterse a un examen periodontal (Gutiérrez-Zavala y col., 2013). Tanto el SM como la EP se asocian con la inflamación sistémica, resistencia a la insulina y la disfunción endotelial; estas dos enfermedades están relacionadas a través de una vía fisiopatológica común (Bharti y Khurana, 2009). Sin embargo, si los individuos con SM son más susceptibles o predispuestos para la EP que los que no tienen la condición, es un

punto que aún no se ha esclarecido. En un estudio en mujeres japonesas se evaluó la posible asociación entre el SM y la EP y se encontró que las mujeres con más componentes del SM presentaron una mayor profundidad de sondaje y pérdida de inserción, indicativo de un aumento del riesgo para padecer EP (Shimazaki y col., 2007).

En vista de las evidencias de una asociación positiva entre la EP, la hipertensión y el SM (Watanabe y Cho, 2014), en el presente estudio se evaluó la posible participación de estas entidades clínicas en la condición periodontal de los sujetos estudiados, lo cual, eventualmente pudiese intervenir en los resultados obtenidos. Sin embargo, en nuestros hallazgos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre algunos factores predisponentes al SM, como la edad, las características antropométricas, los valores de glicemia y perfil lipídico entre los dos grupos evaluados, lo que sugiere que la salud periodontal observada en los dos grupos de estudio, no se debe, al menos en parte, a dichas características. Los hábitos de higiene oral así como la frecuencia de cepillado de los dientes y el uso del hilo dental, también podrían influir sobre los resultados obtenidos (Newton y Asimakopoulou, 2015), sin embargo, nuestros datos indican que éstos factores fueron iguales en ambos grupos de sujetos, descartando estos factores como determinantes en la salud periodontal de los sujetos. Esto nos permite afirmar que la muestra en estudio fue homogénea, lo que le da mayor solidez a los resultados obtenidos.

Existe evidencia que indica que el tejido gingival humano sano o inflamado expresa componentes funcionales del SRA, aunque no se observan diferencias de expresión

de estos entre la gingiva sana o enferma. Sin embargo, se ha reportado en los fibroblastos de tejido inflamado una mayor inmunoreactividad para el receptor AT1 que para el AT2. Igualmente se ha reportado que la actividad de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA), se encuentra incrementada en sujetos con gingivitis cuando se compara con la gingiva humana sana (Santos y col., 2015); además, se ha demostrado la existencia de polimorfismos genéticos de la ECA asociados a la EP (Kang y col., 2015). Por ello es plausible pensar que la inhibición del sistema renina angiotensina mediante el tratamiento con bloqueantes de los receptores AT1 de angiotensina II o un inhibidor de la ECA (IECA) podrían ser útil en la protección gingival y salud periodontal. En relación a los IECA, Santos y col. (2015) demostraron que los mismos son incapaces de revertir la EP, al menos como monoterapia de la HTA. Aún más, la evidencia demuestra que lejos de presentarse un efecto benéfico sobre el periodonto, el tratamiento con IECA produce una mayor prevalencia de periodontitis (Rodrigues y col., 2016). Este hallazgo se explica por la presencia en el tejido periodontal y gingival de otras proteasas como la neprilisina (NEP), catepsina G, carboxil peptidasas (CPP) y otras chimasas, las cuales son capaces de convertir a la angiotensina I a angiotensina II; de hecho, en tejido gingival humano se logró inhibir por completo la formación de angiotensina II, sólo cuando se combinó la terapia con quimostatina (inhibidor de serina proteasas), concomitantemente con el IECA. Es por ello que el efecto protector del periodonto, sólo puede ser evidenciado con el uso simultáneo de ambos tipos de inhibidores (Santos y col., 2015).

Los tratamientos antihipertensivos provocan, en algunas circunstancias, alteraciones periodontales como agrandamientos gingivales. Para corregir

estos agrandamientos está indicada la gingivectomía periódica, ya que se producirán mientras dure el tratamiento (Segura-Egea y col., 2010). Entre ellos, los antihipertensivos bloqueadores de canales de calcio, se han descrito agrandamientos gingivales asociados especialmente a la nifedipina y, en menor medida, a diltiazem y verapamilo, y en algunos casos raros con la amlodipina y felodipina. Los tratamientos antihipertensivos pueden ocasionar también xerostomía (Segura-Egea y col., 2010).

Se conoce poco acerca del efecto del tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) sobre la salud periodontal de los individuos hipertensos. Al respecto, nuestros resultados demuestran que los pacientes tratados con ARA II presentaron valores significativamente menores de PAS, PAD y PAM que los tratados con otros antihipertensivos (**Tabla II**), mostrando su mayor eficiencia como antihipertensivos. Ahora bien, a pesar de este efecto benéfico sobre la presión arterial, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedios del IPS entre los grupos evaluados (**Figura 1**), sugiriendo que la reducción de la PA, por sí misma, no favorece a la salud periodontal. Estos hallazgos podrían deberse a que cabe la posibilidad que alguno de los fármacos empleados tenga también un efecto protector sobre el periodonto, a excepción de los bloqueantes de los canales de calcio que se conoce que inducen hiperplasia gingival (Fardal y Lygre, 2015) y los simpaticolíticos de acción central pueden provocar un aumento en el tamaño y la densidad de los capilares labiales y periodontales (Scardina y Messina, 2011). Ahora bien, al determinar el Estado Periodontal de los sujetos estableciendo categorías según el valor del IPS (**Tabla III**), sorprendentemente

se evidenció que aquellos pacientes tratados con ARA II presentaron un porcentaje menor de salud periodontal que los tratados con otros agentes antihipertensivos. Estos resultados no concuerdan con los reportados por Matos y col. (2013; 2015) en los que indican que en un modelo experimental de EP en rata inducido mediante la inyección de LPS, los ARA II al unirse al receptor AT1 ubicado en el tejido periodontal, fueron capaces de inhibir la cascada inflamatoria activada por la ANG II, prevenir de modo significativo la progresión de la enfermedad periodontal en etapas tempranas de la patología, revertir la actividad de las enzimas antioxidantes como la catalasa, la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa y la formación de ERO, indicando una relación entre los marcadores de estrés oxidativo y la enfermedad periodontal (Matos y col., 2013). Aún más, los ARA II previnieron de modo significativo la pérdida de tejido conectivo y la resorción del hueso alveolar, así como de otros parámetros tales como pérdida de peso, leucocitosis y signos generales de inflamación en ratas con EP experimental, lo que sugiere que al menos en este modelo, la respuesta del hospedador en la periodontitis puede ser modificada por la administración de un bloqueante selectivo de los receptores AT1 de la angiotensina II (Araújo y col., 2013; Suda y col., 2013; Matos y col., 2015).

La homogeneidad en los parámetros antropométricos, la edad y los hábitos de higiene oral entre los grupos de estudio, sumado al hecho que la terapia antihipertensiva con fármacos diferentes a los ARA II aparentemente tiene efecto beneficioso sobre la salud gingival, hacen pensar que en nuestras condiciones experimentales los ARA II no contribuyen significativamente

con la protección del periodonto. Sin embargo esta aseveración requiere de investigación adicional para obtener resultados conclusivos.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, como parte del Proyecto Individual PI-10-8837-2014/1 y por el Ministerio Popular de Ciencia Tecnología e Industrias, Proyecto de Estímulo a la Investigación PEI N° 2012001000.

Referencias bibliográficas

- Amar S, Chung KM. 1994. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontol* 2000 6:79–87.
- Araújo AA, Souza TO, Moura LM, Brito GA, Aragao KS, Araújo LS, Medeiros CA, Alves MS, Araújo RF Jr. 2013. Effect of telmisartan on levels of IL-1, TNF- α , down-regulated COX-2, MMP-2, MMP-9 and RANKL/RANK in an experimental periodontitis model. *J Clin Periodontol* 40: 1104–1111.
- Bharti V, Khurana P. 2009. Metabolic syndrome and periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol* 13(3):172–174.
- Bodet C, Andrian E, Tanabe S, Grenier D. 2007. Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide regulates matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, and plasminogen activator production by human gingival fibroblasts: a potential role in connective tissue destruction. *J Cell Physiol* 212(1):189–194.
- Chapple I. 1996. The role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal disease. *Mol Pathol* 49: 247–255.
- Dahiya P, Kamal R, Gupta R, Bhardwaj R, Chaudhary K, Kaur S. 2013. Reactive oxygen species in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 17(4): 411–416.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. ISBN 92 9036 056 9. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), 1993, Ginebra, pp.53-56.
- Duque A. 2016. Prevalencia de periodontitis crónica en Iberoamérica. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral* 9(2): 208–215.
- Eke PI, Dye B, Wei L, Thornton-Evans G, Genco R. 2012. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 91(10): 914–920.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ. 2015. Update on prevalence of periodontitis in adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* 86(5): 611–622.
- Fardal Ø, Lygre H. 2015. Management of periodontal disease in patients using calcium channel blockers - gingival overgrowth, prescribed medications, treatment responses and added treatment costs. *J Clin Periodontol* 42(7): 640–646.
- Genco R. 2000. Is periodontitis a risk for general health?. *J Periodontol* 27(Supl 1): 9.
- Guerra M, Tovar V, Cardozo M. 2013. Enfermedades periodontales en un grupo de embarazadas venezolanas VIH+. *Clinic Dia* 21(2): 63–72.
- Gutiérrez Zavala A, Durán García RM, Patiño Suárez MM. 2013. Metabolic syndrome and periodontal disease in working population in Tuxtla Gutierrez, Chiapas. *Salud en Chiapas* 3: 76–82.
- Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. 1999. Virulence factors of Porphyromonas gingivalis. *Periodontol* 2000 (20): 168–238.
- Igic R, Škrbic R. 2014. The renin-angiotensin system and its blockers. *Srp Arh Celok Lek* 142(11–12): 756–763.
- Jitprasertwong P, Charadram N, Kumphune S, Pongcharoen S, Sirisinha S. 2016. Female sex hormones modulate Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced Toll-like receptor signaling in primary human monocytes. *J Periodontol Res* 51(3): 395–406.

- Johnson GK, Guthmiller JM, Joly S, Organ CC, Dawson DV. 2010. Interleukin-1 and interleukin-8 in nicotine- and lipopolysaccharide-exposed gingival keratinocyte cultures. *J Periodontal Res* 45(4): 583–588.
- Kang SW, Han SY, Lim SB, Cho KB, Ban JY. 2015. ACE insertion/deletion polymorphism is associated with periodontal disease in Korean population. *Arch Oral Biol* 60(3): 496–500.
- Kawahara K, Shimazu A. 2003. Expression and intracellular localization of progesterone receptors in cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 38(3): 242–246.
- Kawai T, Akira S. 2007. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. *Trends Mol Med* 13(11): 460–469.
- Loesche WJ, Grossman NS. 2001. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 14(4): 727–752.
- Matos MG, Billet E, Mathison Y, Israel A, Garrido MR. 2013. Generación de especies reactivas de oxígeno en la periodontitis experimental en la rata. Papel del receptor AT1 y la NAD(P)H oxidasa. *Rev Fac Farm UCV* 76 (1 y 2): 58–66.
- Matos MG, Perdomo L, Álvarez M, Israel A, Garrido MR. 2015. Papel del receptor AT1 de la angiotensina II en la remodelación ósea que ocurre durante la periodontitis experimental en la rata. *Rev Fac Farm UCV* 78(1 y 2): 84–93.
- Matsuzawa A, Saegusa K, Noguchi T, Sadamitsu C, Nishitoh H, Nagai S, Koyasu S, Matsumoto K, Takeda K, Ichijo H. 2005. ROS-dependent activation of the TRAF6-ASK1-p38 pathway is selectively required for TLR4-mediated innate immunity. *Nat Immunol* 6(6): 587–592.
- Monea A, Mezei T, Popsor S, Monea M. 2014. Oxidative stress: A link between diabetes mellitus and periodontal disease. *Int J Endocrinol* 2014: 917631, 4 pp. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/917631>
- Morita M, Horiuchi M, Kinoshita Y, Yamamoto T, Watanabe T. 2004 Relationship between blood triglyceride levels and periodontal status. *Community Dent Health* 21: 32–36.
- Morón Borjas A, Córdova YM, Santana Y, Quintero L, Pirona M, Navas R, Rincón MC, López Sanz R, Valbuena C, Carrero M, Rojas U, Barrios R, Ayala O, Hernández N, Simancas J, Bourdeux B, Cáceres E, Fox M, Musset E, Zambrano O. 2008. Perfil epidemiológico bucal de las etnias venezolanas. Primer reporte nacional. *Ciencia Odontológica* 5: 84–102.
- Newton JT, Asimakopoulou K. 2015. Managing oral hygiene as a risk factor for periodontal disease: a systematic review of psychological approaches to behaviour change for improved plaque control in periodontal management. *J Clin Periodontol* 42 Suppl 16:S36–46.
- Nichols TC, Fischer TH, Deliargyris EN, Baldwin AS Jr. 2001. Role of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) in inflammation, periodontitis, and atherogenesis. *Ann Periodontol* 6(1): 20–29.
- Noack B, Jachmann I, Roscher S, Sieber L, Kopprasch S, Lück C, Hanefeld M, Hoffmann T. 2000. Metabolic diseases and their possible link to risk indicators of periodontitis. *J Periodontol* 71: 898–903.
- Ohuchi N, Hayashi K, Koike K, Kizawa Y, Kusama T, Ohsawa M, Taniguchi Y, Iwamoto K, Sano M, Murakami H. 2004. Pharmacological properties of angiotensin II receptors in cultured rabbit gingival fibroblasts. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 137: 281–289.
- Ohuchi N, Koike K, Sano M, Kusama T, Kizawa Y, Hayashi K, Taniguchi Y, Ohsawa M, Iwamoto K, Murakami H. 2002. Proliferative effects of angiotensin II and endothelin-1 on guinea pig gingival fibroblast cells in culture. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 132: 451–460.
- Rodrigues M, Barbirato D, Luiz RR, Scharfstein J, Salles GF, Feres-Filho EJ. 2016. Effect of antihypertensive therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors on chronic periodontitis: a case-control study. *Oral Dis* 22(8): 791–796.
- Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. 2001. Relationship between upper body obesity and periodontitis. *J Dent Res* 80: 1631–1636.

- Santos C, Akahi A, Dionisio T, Spiter C, Didier C, Greene A, Oliveira SH, Pereira HJ, Becari C, Oliveira EB, Salgado MC. 2009. Characterization of a local renin-angiotensin system in rat gingival tissue. *J Periodontol* 80(1): 130–139.
- Santos CF, Morandini AC, Dionísio TJ, Faria FA, Lima MC, Figueiredo CM, Colombini-Ishikiriama BL, Sipert CR, Maciel RP, Akashi AP, Souza GP, Garlet GP, Rodini CO, Amaral SL, Becari C, Salgado MC, Oliveira EB, Matus I, Didier DN, Greene AS. 2015. Functional local renin-angiotensin system in human and rat periodontal tissue. *PLoS One* 10(8): e013460, 26 pp. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134601>.
- Sarah SM, Tamilselvan S, Kamatchiammal S, Suresh R. 2006. Expression of Toll-like receptors 2 and 4 in gingivitis and chronic periodontitis. *Indian J Dent Res* 17(3):114–116.
- Scardina GA, Messina P. 2011. Risk of periodontal disease: is there a correlation with the type of antihypertensive medication? *J Nepal Med Assoc* 51(183): 128–132.
- Segura-Egea JJ, Jiménez-Moreno E, Calvo-Monroy C, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Sánchez-Domínguez B, Castellanos-Cosano L, Llamas-Carreras. 2010. Hypertension and dental periapical condition. *JMJ Endod* 36(11): 1800–1804.
- Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, Iida M, Yamashita Y. 2007. Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. *J Dent Res* 86: 271–275.
- Souza PP, Fukada SY, Cunha FQ, Costa CA, Costa-Neto CM. 2007. Regulation of angiotensin II receptors levels during rat induced pulpitis. *Regul Pept* 140: 27–31.
- Suda N, Moriyama K, Ganburged G. 2013. Effect of angiotensin II receptor blocker on experimental periodontitis in a mouse model of Marfan syndrome. *Infect Immun* 81: 182–188.
- Susin C, Haas AN, Valle PM, Oppermann RV, Albandar JM. 2011. Prevalence and risk indicators for chronic periodontitis in adolescents and young adults in south Brazil. *J Clin Periodontol* 38: 326–333.
- Tsai C, Hayes C, Taylor GW. 2002. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dent Oral Epidemiol* 30: 182–192.
- van Thiel BS, van der Pluijm I, te Riet L, Essers J, Danser AH. 2015. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *Eur J Pharmacol* 763(Pt A): 3–14.
- Watanabe K, Cho YD. 2014. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. *Arch Oral Biol* 59(8): 855–870.
- Wolf G, Wenzel U, Burns KD, Harris RC, Stahl RA, Thaiss F. 2002. Angiotensin II activates nuclear transcription factor-kappaB through AT1 and AT2 receptors. *Kidney Int* 61(6): 1986–1995.
- Wu J, Yang X, Zhang YF, Zhou SF, Zhang R, Dong XQ, Fan JJ, Liu M, Yu XQ. 2009. Angiotensin II upregulates Toll-like receptor 4 and enhances lipopolysaccharide-induced CD40 expression in rat peritoneal mesothelial cells. *Inflamm Res* 58(8): 473–482.
- Xin-Fang Leong, Chun-Yi Ng, Baharin Badiah, Srijit Das. 2014. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *The Scientific World Journal* 2014: 768237, 11 pp. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/768237>.
- Yih WY, Richardson L, Kratochvil FJ, Avera SP, Zieper MB. 2000. Expression of estrogen receptors in desquamative gingivitis. *J Periodontol* 71(3): 482–487.

Recibido: 03-03-2017
Aceptado: 11-04-2017