



Efecto del bloqueo del receptor AT₁ sobre los niveles de interleucinas proinflamatorias salivales en la enfermedad periodontal experimental

Effect of AT₁ receptor blockade on salivary proinflammatory interleukin levels in experimental periodontal disease

MARÍA GABRIELA MATOS^{1*}, ANITA ISRAEL^{2*}, MARÍA DEL ROSARIO GARRIDO^{3*}

Resumen

La enfermedad periodontal, es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, asociada con un biofilm disbiótico, caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte dental, que puede llevar a la pérdida de dientes como resultado de la interacción entre el biofilm subgingival y la respuesta inmunoinflamatoria del huésped. La medición de interleucinas en la saliva ha emergido como una herramienta no invasiva para evaluar la actividad inflamatoria periodontal. Biomarcadores como IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-17 han mostrado una correlación con la severidad clínica y la progresión de la enfermedad. Este estudio tuvo como objetivo determinar los niveles salivares de las interleucinas proinflamatorias en ratas a las que se les indujo periodontitis experimental mediante la inyección de lipopolisacárido (LPS). Se utilizaron ratas macho *Sprague-Dawley* de 280-300 g p.c., a las que se les indujo la periodontitis bajo anestesia con ketamina. Se inyectó directamente en la encía vestibular, entre el primer y el segundo molar, 10 μL (1 mg/mL) de LPS de *Escherichia coli* cada dos días, para un total de 4 inyecciones en un período de 7 días de tratamiento y de 8 inyecciones en el grupo de 14 días de tratamiento. La inflamación periodontal se indujo 24 horas antes del inicio del tratamiento con valsartán. La determinación de la Proteína C Reactiva (PCR), se realizó mediante un kit comercial (DRG® C-Reactive Protein, ELISA (EIA-1952)). Se determinó el perfil inflamatorio completo mediante inmunoensayo multiplex. La administración de LPS a los 7 y 14 días produjo un incremento significativo en los niveles salivales de PCR y de citocinas proinflamatorias (IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18 y TNFα); en todos los casos, este efecto fue inhibido por el pretratamiento con valsartán. La modulación farmacológica del sistema renina-angiotensina, en particular mediante el bloqueo del receptor AT₁, constituye una estrategia prometedora para intervenir en procesos inflamatorios complejos, como el que ocurre en la enfermedad periodontal.

Palabras clave: Interleucina, proinflamatoria, periodontitis, receptor AT₁, valsartán, saliva

Abstract

Periodontal disease is a chronic, multifactorial inflammatory disease associated with a dysbiotic biofilm, characterized by the progressive destruction of the dental support apparatus, leading to tooth loss due to interactions between the subgingival biofilm and the host's immunoinflammatory response. Salivary interleukin measurement has emerged as a non-invasive tool for assessing periodontal inflammatory activity. Biomarkers such as IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, and IL-17 have been associated with clinical severity and disease progression. This study aimed to determine salivary levels of pro-inflammatory interleukins in rats in which experimental periodontitis was induced by lipopolysaccharide (LPS) injection. Male *Sprague-Dawley* rats weighing 280–300 g (body weight) were used, and periodontitis was induced under ketamine anesthesia. Ten μL (1 mg/mL) of *Escherichia coli* LPS was injected directly into the buccal gingiva between the first and second molars every two days, for a total of four injections in the seven-day treatment group and eight injections in the 14-day treatment group. Periodontal inflammation was induced 24 hours before the start of valsartan treatment. C-reactive protein (CRP) levels were determined using a commercial kit (DRG® C-Reactive Protein, ELISA (EIA-1952)). The complete inflammatory profile was determined by multiplex immunoassay. LPS administration at 7 and 14 days resulted in a significant increase in salivary CRP levels and proinflammatory cytokines (IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, and TNFα). In all cases, this effect was inhibited by pretreatment with valsartan. Pharmacological modulation of the renin-angiotensin system, particularly by blocking the AT₁ receptor, is a promising strategy for intervening in complex inflammatory processes, such as those that occur in periodontal disease.

Keywords: Interleukin, pro-inflammatory, periodontitis, AT₁ receptor, valsartan, saliva

* Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas - Venezuela. Correspondencia: gbrielamatos@hotmail.com

Orcid: ¹0000-0001-7290-5237

²0000-0003-1812-0759

³0000-0001-9662-4405

DOI: [10.54305/RFFUCV.2026.89.1.5](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2026.89.1.5)

Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 10/05/2026

Aprobación: 02/06/2026

Introducción

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria crónica de origen multifactorial, caracterizada por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte dental como resultado de la interacción entre el biofilm subgingival y la respuesta inmunoinflamatoria del huésped (Kinane y col., 2017). La disbiosis microbiana desencadena una activación sostenida de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, promoviendo la liberación de mediadores que perpetúan el daño tisular y la resorción ósea alveolar (Hajishengallis, 2020). Dentro de esta red molecular, citocinas proinflamatorias y quimiotácticas (como IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-17) desempeñan un papel central en la amplificación de la lesión, induciendo la síntesis de metaloproteinasas y la activación del ligando RANKL para la diferenciación osteoclástica (Graves y col., 2019; Gaffen y Moutsopoulos, 2020), mientras que mediadores como la IL-10 intentan modular negativamente este microambiente destructivo (Shao y col., 2020).

Recientemente se ha demostrado que el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) tisular local interactúa estrechamente con estas cascadas inmunitarias; en particular, la activación del receptor AT₁ actúa como un potente amplificador de la señalización inflamatoria y del estrés oxidativo en el periodonto. En este contexto, la saliva ha emergido como una matriz biológica e instrumento diagnóstico no invasivo ideal para el monitoreo en tiempo real de estos perfiles moleculares y su respuesta a intervenciones farmacológicas (Bui y col., 2019). Por ello, el presente estudio tuvo como objetivo determinar el impacto del bloqueo farmacológico del receptor

AT₁ sobre los niveles de interleucinas proinflamatorias en la saliva en un modelo experimental de enfermedad periodontal inducida por lipopolisacárido (LPS).

Materiales y Métodos

ANIMALES Y PROTOCOLOS DE EXPERIMENTACIÓN

Como animales de experimentación se utilizaron ratas macho, de la cepa *Sprague-Dawley*, de 280-300 g de peso corporal, provenientes del Bioterio del Instituto de Medicina Experimental (U.C.V., Caracas), mantenidas con libre acceso al agua y a la comida (Ratarina®) hasta el momento del experimento.

INDUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal se indujo mediante inyecciones repetidas de endotoxina en el tejido gingival, según el método de Ramamurthy y col. (1985). La inflamación periodontal se indujo 24 horas antes del inicio del tratamiento con el antagonista de los receptores AT₁ (valsartán; VAL). Las ratas fueron anestesiadas con ketamina al 10% (60 mg/kg) y se inyectó directamente en la encía vestibular entre el primer y el segundo molar 10 μ L (1 mg/mL) de LPS de *Escherichia coli* (*E. coli*), purificado cromatográficamente (Sigma, St. Louis), cada dos días, para un total de 4 inyecciones en un período de 7 días de tratamiento, y de 8 inyecciones en el grupo de 14 días de tratamiento. Las ratas control recibieron 4 y 8 inyecciones de solución salina durante el mismo período de tiempo. Las ratas fueron distribuidas en los siguientes grupos: (1) CONTROL, (2) LPS, (3) VALSARTÁN (VAL), (4) LPS+VAL

(L+V). Veinticuatro horas posteriores a la inyección de la solución salina o del LPS se administró el valsartán por vía oral a una dosis de 10 mg/kg. Se recolectó saliva para la determinación de proteína C reactiva (PCR) y de citocinas proinflamatorias, aproximadamente 500 μ L, tanto a los 7 como a los 14 días de tratamiento; esta se congeló a -20 °C hasta el momento de realizar los ensayos.

Los experimentos fueron realizados siguiendo las buenas prácticas de manejo de animales de laboratorio y previa aprobación del comité de bioética de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela.

DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA

La PCR es una proteína plasmática que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (reactante de fase aguda). El papel fisiológico de esta proteína consiste en unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento por la vía del complejo C1Q (Thompson y col., 1999). Se realizó la determinación de PCR mediante un kit comercial (DRG® C-Reactive Protein (CRP) ELISA (EIA-1952)), basado en una tira de microtitulación revestida con anticuerpo anti-PCR, que se incubó con suero estándar diluido y con las muestras de saliva. Durante esta etapa de incubación, la PCR se une específicamente a los pocillos. Después de eliminar las proteínas no fijadas de la saliva mediante un procedimiento de lavado, el complejo antígeno-anticuerpo de cada pocillo se detecta mediante anticuerpos conjugados con peroxidasa. Después de separar el conjugado no unido, las tiras se

incubaron con una solución cromógena que contenía tetrametilbenzidina y peróxido de hidrógeno, lo que provocó un cambio de color a azul. La reacción enzimática se detuvo mediante la adición de H₂SO₄ 0,5 M y los valores de absorbancia se determinaron a 450 nm. La curva estándar se obtuvo al representar los valores de absorbancia frente a los valores normales correspondientes. La concentración de PCR en las muestras se determinó por interpolación a partir de la curva estándar y se expresó en μ g/mL.

DETERMINACIÓN DE LOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN

Se determinó un perfil inflamatorio completo mediante un inmunoensayo multiplex. Para la determinación de las citocinas se utilizaron N = 5 para cada grupo experimental de 7 y de 14 días de tratamiento y se determinaron las citocinas proinflamatorias en la saliva de la rata (IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18 y TNF α (Bio-Plex Pro Assays Cytokine 23-plex, Bio-Rad, Hercules, CA). Este sistema se basa en la tecnología xMAP, que permite la multideterminación de citocinas presentes en una sola muestra mediante la unión específica del analito a esferas de poliestireno marcadas con un amplio espectro de fluorescencias, identificables y cuantificables con un láser acoplado al equipo Bio-PLEX (Bio-Rad®).

Este ensayo emplea el método inmunoenzimático de sándwich estándar (utilizando placas de 96 pozos para la captura de anticuerpos acoplados a esferas fluorescentes, que reaccionan con la muestra que contiene la proteína de interés). Después de la incubación, se realiza una serie de lavados para eliminar

los analitos no unidos y se adiciona a las esferas un anticuerpo de detección biotinilado específico para un epítipo distinto del analito. Esto da lugar a la formación de un sándwich de anticuerpos alrededor del analito específico. Para la detección, se adiciona un conjugado de estreptavidina-ficoeritrina, que se une a los anticuerpos biotinilados. El contenido de cada pozo se carga en el lector Bio-Plex, que identifica y cuantifica cada reacción específica en función del color y de la intensidad de la señal fluorescente. Esta intensidad es proporcional a la concentración de la proteína a analizar y se mide mediante espectrofotometría a 450 nm. Las muestras fueron ajustadas a una concentración de 10-20 μg de proteína/10 μL , por lo que se expresaron en pg/mg de proteína.

Resultados

DETERMINACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA

En la Figura 1 se observa que la PCR, reactante de fase aguda, se encuentra en niveles significativamente elevados en la saliva del grupo LPS, en comparación con el grupo control ($p < 0,001$), tanto a los 7 como a los 14 días de tratamiento. Sin embargo, el incremento a los 14 días fue mayor que el de los 7 días. El efecto del LPS se revierte en los grupos tratados con LPS+VAL, tanto en el de 7 como en el de 14 días de tratamiento.

EFFECTO SOBRE EL PERFIL DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS SALIVALES

El análisis multiplex (xMAP) reveló una elevación estadísticamente significativa en las concentraciones salivales de los

marcadores proinflamatorios de perfil quimiotáctico, Th1 y Th17 (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 e IL-18) en el grupo con enfermedad periodontal inducida por LPS en comparación con el grupo control ($p < 0,05$). De manera sistemática, la administración del antagonista AT₁ valsartán atenuó significativamente la expresión de esta red de citocinas inflamatorias, revirtiendo sus niveles salivales hacia rangos cercanos a la basal. Este comportamiento se detalla de forma individual para cada interleucina de las Figuras 2 a la 8, lo que confirma el efecto protector de la terapia sobre el microambiente periodontal.

Discusión

La enfermedad periodontal se caracteriza por una reacción inflamatoria sostenida en el periodonto, en la que la disbiosis bacteriana rompe el equilibrio homeostático entre los mediadores proinflamatorios y los reguladores (Cekici y col., 2023). En este estudio, la inducción experimental con lipopolisacárido (LPS) provocó un incremento simultáneo y robusto en las concentraciones salivales de siete mediadores clave: TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 e IL-18. Este patrón confirma la activación concurrente de múltiples vías inmunitarias y ratifica la utilidad de la saliva como matriz diagnóstica no invasiva de alta fidelidad, capaz de reflejar el microambiente molecular local mediante plataformas multiplex.

Dentro de esta red, la elevación de las isoformas de IL-1 (predominantemente IL-1 β) y del TNF- α es crucial, debido a su papel sinérgico en el reclutamiento leucocitario, la inducción de metaloproteinasas y la

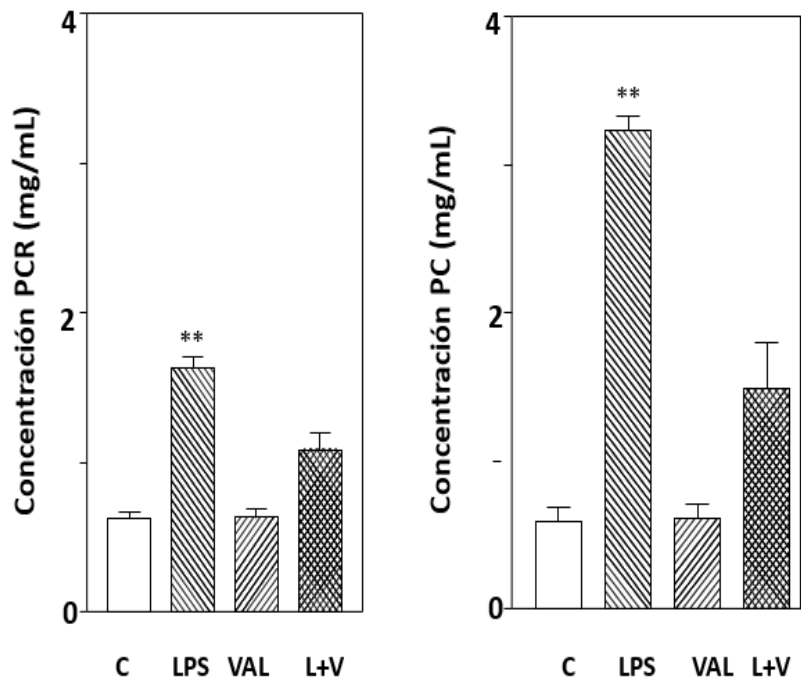


Figura 1. Determinación de la concentración de PCR en la saliva de la rata en los grupos de 7 (panel izquierdo) y 14 (panel derecho) días de tratamiento. Cada barra representa la media \pm E.E.M. N=9-10. $p < 0,001$ respecto al grupo control

sobreexpresión de RANKL, eventos que conducen a la destrucción del tejido conectivo y a la resorción ósea alveolar (Belibasakis y Hajishengallis, 2021; Hajishengallis y Chavakis, 2021). Asimismo, la IL-6 actúa como un amplificador central de esta cascada, enlazando la respuesta inmunitaria local con los reactantes de fase aguda y promoviendo, junto con la IL-17 — producida por el linaje Th17 y perpetuada por la agresión de patógenos como *Porphyromonas gingivalis*—, una marcada diferenciación osteoclástica y pérdida ósea (Dutzan y col., 2021; Kinane y col., 2023).

Por otra parte, nuestros hallazgos muestran un aumento concomitante de IL-12 e IL-18 a los 14 días posinducción. Interesantemente, aunque la IL-18 participa en la degradación tisular dependiente del inflammasoma (Bostanci y Belibasakis,

2022), su interacción con la IL-12 favorece la polarización hacia un fenotipo Th1. Dado que la IL-12 ha demostrado limitar la osteoclastogénesis mediante la reducción de RANKL (Bertolini y col., 2022), la coexpresión de ambas citocinas en esta fase del modelo podría representar un circuito inmunorregulador adaptativo del huésped frente al daño tisular crónico.

Un hallazgo relevante de este trabajo fue el incremento significativo de los niveles de PCR en la saliva de las ratas tratadas con LPS. Clásicamente, la respuesta de fase aguda se ha considerado un fenómeno de síntesis casi exclusivamente hepática (Gabay y Kushner, 2023). Sin embargo, la evidencia actual confirma que los tejidos periféricos sometidos a estrés inflamatorio crónico, tales como los fibroblastos gingivales y las células epiteliales orales, secretan

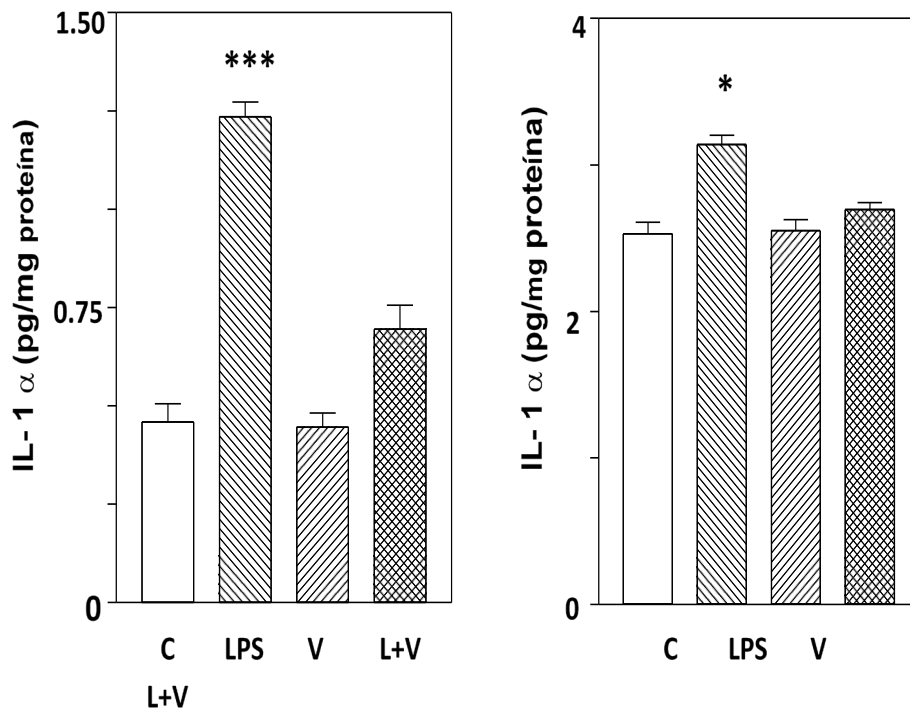


Figura 2. Concentración de IL-1 α en la saliva de los grupos tratados durante 7 y 14 días (paneles izquierdo y derecho, respectivamente). Cada barra representa la media \pm E.E.M. $p < 0,001$ respecto al control

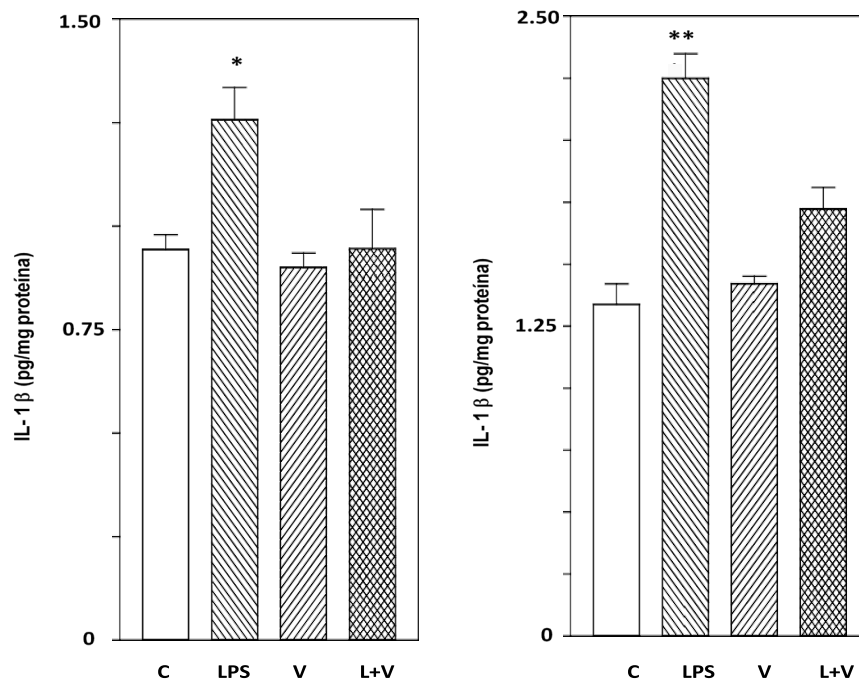


Figura 3. Concentración de IL-1 β en la saliva de los grupos tratados durante 7 y 14 días (paneles izquierdo y derecho, respectivamente). Cada barra representa la media \pm E.E.M. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ respecto al control

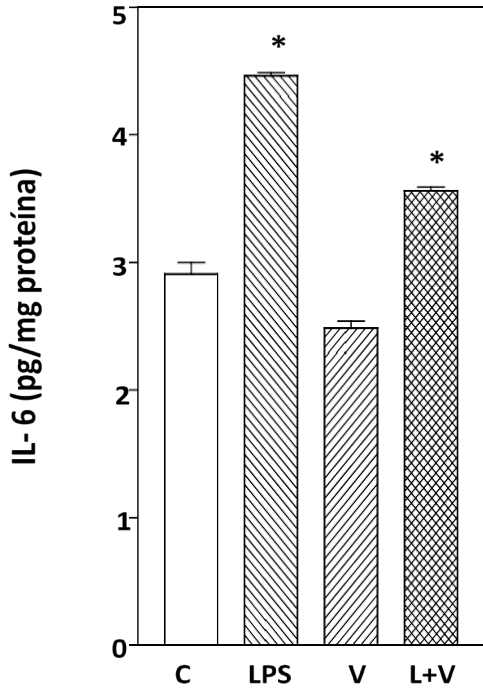


Figura 4. Concentración de IL-6 en la saliva del grupo tratado durante 14 días. Cada barra representa la media \pm E.E.M. * $p < 0,05$

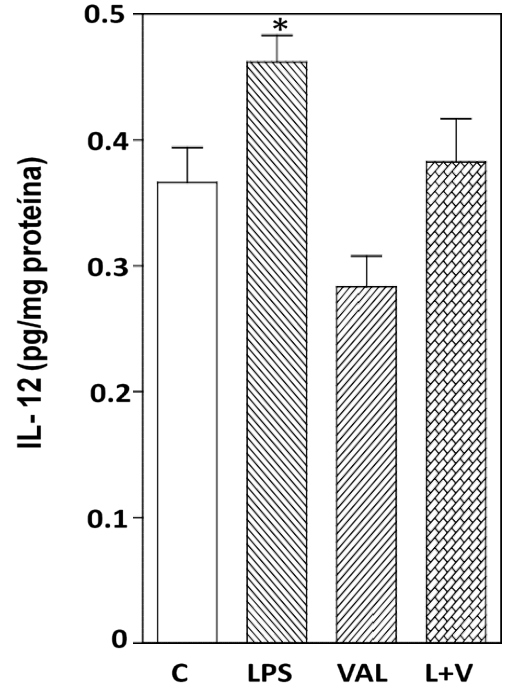


Figura 6. Concentración de IL-12 en la saliva del grupo tratado durante 14 días. Cada barra representa la media \pm E.E.M. * $p < 0,05$

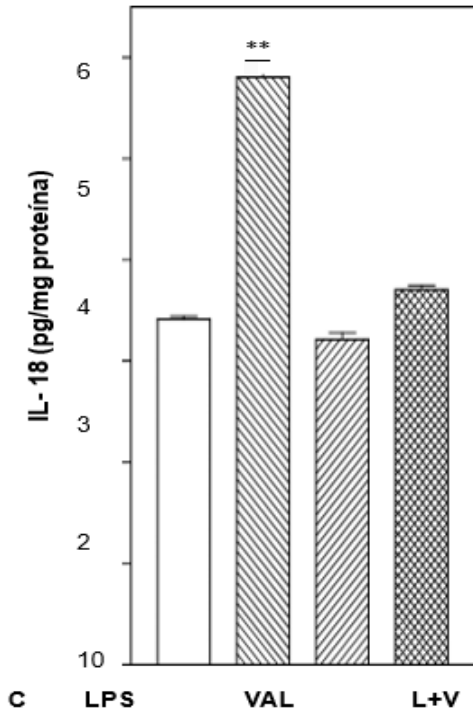


Figura 5. Concentración de IL-18 en la saliva del grupo tratado durante 14 días. Cada barra representa la media \pm E.E.M. ** $p < 0,001$ respecto al control

activamente PCR cuando son estimulados localmente por citocinas como IL-6 y TNF- α (Zhou y col., 2022).

Aunque históricamente existieron discrepancias metodológicas en la detección de este reactante en matrices orales, la tendencia científica actual respalda firmemente que la PCR salival aumenta de forma proporcional a la severidad clínica y a la destrucción ósea (Christodoulides y col., 2007; Aral y col., 2023). El aumento observado en nuestro modelo experimental no solo valida el uso de la PCR salival como biomarcador dinámico y como objetivo de la actividad periodontal, sino que también refuerza el estrecho vínculo biológico entre la carga inflamatoria oral y el estado de alerta inmunológico sistémico.

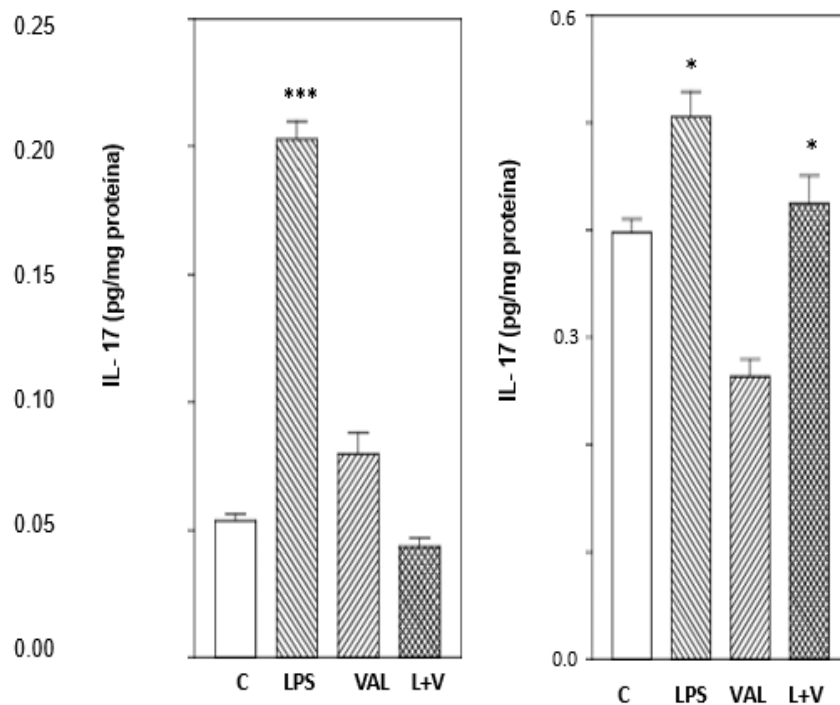


Figura 7. Concentración de IL-17 en saliva en los animales con 7 y 14 días de tratamiento (panel izquierdo y derecho, respectivamente). Cada barra representa la media \pm E.E.M. *** $p < 0,001$; * $p < 0,05$ respecto al control

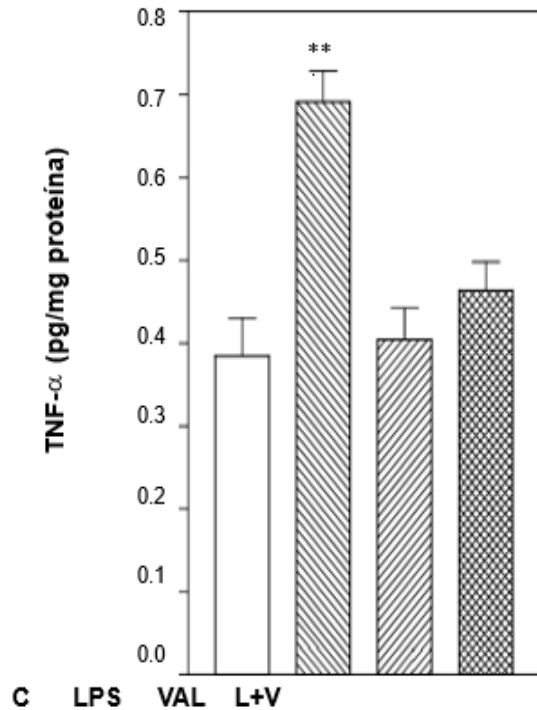


Figura 8. Concentración de TNF- α en la saliva del grupo tratado durante 14 días. Cada barra representa la media \pm E.E.M. *** $p < 0,001$ respecto al control

La migración y activación leucocitaria observadas en la periodontitis guardan una estrecha analogía con los procesos inmunopatológicos de enfermedades cardiovasculares crónicas, como la hipertensión y la aterosclerosis. En tales escenarios, el antagonista selectivo del receptor AT₁, valsartán, ha demostrado ejercer potentes efectos pleiotrópicos antiinflamatorios independientes de su acción hemodinámica (Burnier, 2020). En el ámbito estomatológico, se ha comprobado que las células inflamatorias y los fibroblastos del tejido gingival enfermo presentan una marcada regulación al alza del receptor AT₁ (Nakamura y col., 2011). Cuando la angiotensina II se une a este receptor local, se produce una sinergia crítica con el receptor Toll-like 4 (TLR₄), lo que activa las vías de señalización intracelular NF- κ B y p38 MAPK, que orquestan la transcripción masiva de mediadores proinflamatorios y

la estimulación del eje RANK/RANKL para la resorción ósea (Santos y col., 2019; Matos y col., 2020).

Los resultados del presente estudio demuestran de manera contundente que la administración de valsartán bloqueó la tormenta de citocinas salivales inducida por LPS, lo que disminuyó los niveles de TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17 e IL-18. Este efecto protector se alinea con investigaciones previas de nuestra línea de investigación, las cuales demostraron mediante inmunofluorescencia que el bloqueo de AT₁ revierte la sobreexpresión de receptores tisulares, inhibe la activación de p38 MAPK/NF- κ B, reduce quimiocinas como RANTES y MIP-3 α , y restaura la actividad de enzimas antioxidantes endógenas como SOD y CAT, favoreciendo simultáneamente la expresión de citocinas reguladoras como IL-4 e IL-10 (Matos y col., 2013; 2015; 2019).

Históricamente, diversas estrategias farmacológicas de modulación del huésped han buscado atenuar la cascada periodontal mediante compuestos heterogéneos (Preshaw y Taylor, 2011). Sin embargo, la capacidad demostrada del valsartán para interrumpir selectivamente la diafonía molecular entre el sistema renina-angiotensina tisular y la respuesta inmune innata frente al LPS posiciona firmemente a los antagonistas del receptor AT₁ como candidatos terapéuticos de primera línea en la medicina periodontal traslacional.

En conclusión, la modulación farmacológica del sistema renina-angiotensina local representa una estrategia altamente prometedora para limitar la amplificación de la respuesta inflamatoria y mitigar la consecuente destrucción tisular en la enfermedad periodontal crónica.

Referencias Bibliográficas

- Aral K, Milward MR, Chapple ILC. 2023. The role of inflammasome-related cytokines in periodontal disease: Focus on IL18 and IL33. *Journal of Clinical Periodontology* 50(2): 240-252.
- Belibasakis GN, Hajishengallis G. 2021. Advances in periodontal disease pathogenesis: The host response and its modulation. *Periodontology* 87(1): 1-10.
- Bertolini M, Bostanci N, Belibasakis GN. 2022. Cytokine networks in periodontal disease: Emerging roles of IL12 family members. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 66: 1-12.
- Biomarkers Definitions Group. 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69: 89-95.
- Bostanci N, Belibasakis GN. 2022. Inflammasome activation and its regulation in periodontal disease. *Periodontology* 89(1): 123-140.
- Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, Ojcius DM. 2019. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal* 42(1): 27-35.
- Burnier M. 2020. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation Research* 126(6): 846-865.
- Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. 2023. Inflammatory and immune pathways in periodontal disease. *Periodontology* 91(1): 25-45.
- Christodoulides N, Floriano P, Miller C, Ebersole J, Mohanty S, Dharshan P, Griffin M, Lennart A, Ballard KL, King CP Jr, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV, McDevitt JT. 2007. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1098: 411-428.
- Dutzan N, Abusleme L, Konkel JE. 2021. Th17 cells and IL17 in periodontal disease: New insights into a complex network. *Periodontology* 87(1): 80-102.
- Gabay C, Kushner I. 2023. Acute-phase proteins and the innate immune response. *New England Journal of Medicine* 388(5): 439-452.
- Gaffen SL, Moutsopoulos NM. 2020. Regulation of host-microbial interactions at oral mucosal barriers. *Current Opinion in Immunology* 66: 103-111.
- Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. 2019. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *Journal of Dental Research* 98(2): 148-156.

- Hajishengallis G. 2020. New developments in neutrophil biology and periodontitis. *Periodontology* 82(1): 78-92.
- Hajishengallis G, Chavakis T. 2021. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology* 21(7): 426-440.
- Kawai T, Akira S. 2023. Innate immune recognition and osteoimmunology: Implications for periodontal disease. *Nature Reviews Immunology* 23(4): 258-272.
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. 2017. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 17038.
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. 2023. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 9: 1-22.
- Larrayoz I, Pang T, Benicky J, Pavel J, Sánchez-Lemus E, Saavedra J. 2009. Candesartan reduces the innate immune response to lipopolysaccharide in human monocytes. *Journal of Hypertension* 27(12): 2365-2376.
- Matos MG, Israel A, Garrido MR. 2013. Bloqueo de los receptores AT₁ de angiotensina II y la cascada inflamatoria local en un modelo de periodontitis experimental. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 32(3): 45-52.
- Matos MG, Israel A, Garrido MR. 2015. Efecto del valsartán sobre la expresión local de quimiocinas y citocinas reguladoras en la enfermedad periodontal inducida por LPS. *Revista de la Facultad de Farmacia* 78(2): 14-22.
- Matos MG, Israel A, Garrido MR. 2019. Participación de las vías MAPK y NF- κ B en la periodontitis experimental y su modulación por antagonistas de los receptores AT₁. *Avances en Biomedicina* 8(1): 29-38.
- Matos MG, Israel A, Garrido MR. 2020. Sinergia molecular entre el receptor TLR4 y el sistema renina-angiotensina tisular en el periodonto enfermo. *Journal of Dental Research and Oral Health* 4(2): 112-119.
- Nakamura T, Hasegawa-Nakamura K, Sakoda K, Matsuyama T, Noguchi K. 2011. Involvement of angiotensin II type 1 receptors in interleukin1 β -induced interleukin6 production in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 119(5):345-351.
- Preshaw PM, Taylor JJ. 2011. Host-modulation agents in the treatment of periodontal disease. *Periodontology* 56(1): 114-131.
- Ramamurthy NS, Xu JW, Chapple CC, McNamara TF, Golub LM. 1985. Inhibition of alveolar bone resorption by tetracyclines in rats with experimental periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 20(4): 386-393.
- Santos CF, Morandini AC, Dionísio TJ, Faria FA, Lima MC, Figueiredo CM, Colombini-Ishikiriama BL, Sipert CR, Garlet GP. 2019. Angiotensin II and bone resorption. *Journal of Dental Research* 98(6): 705-713.
- Shao J, Zhang Y, Fan W, Zhang H. 2020. Regulatory role of IL10 in periodontitis. *Journal of Immunology Research* 2020: 1-8.
- Thompson D, Pepys MB, Wood SP. 1999. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 7(2): 169-177.
- Zhou Y, Li X, Zhang J, Wang L, Chen Y, Liu H, Xu S. 2022. C-reactive protein expression in periodontal tissues and its role in periodontitis-associated systemic inflammation. *Journal of Periodontal Research* 57(6):1183-1194.