



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

RELACIÓN ENTRE *Porphyromonas gingivalis* Y
ARTRITIS REUMATOIDE.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARLEN ABIGAIL BASURTO FLORES

TUTOR: Esp. CARLOS HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a Dios por ser mi guía.

Le doy gracias a mi familia por apoyarme a cada paso, ustedes son mi principal motivo. Mami, gracias por dar lo mejor de ti, por ser la primera cada día en darme palabras y muestras de amor. Papi, algún día me dijiste que pensara en una meta, y aquí está, tus consejos siempre han sido un motor para continuar y te prometo que seguiré cumpliendo más metas. Hermanito, gracias por apoyarme con pequeños detalles que significan mucho.

A mis amigos, por estar en las buenas y en las malas, incluso los que estuvieron por un tiempo. A Roberto de inicio a fin, por cada día ser mi gran compañero, no hubiera sido lo mismo sin ti.

A mis profesores, por compartir sus conocimientos, consejos e incluso regaños. Gracias por ayudarme a formar un criterio, espero me permitan seguir aprendiendo de ustedes.

A mi tutor, maestro Carlos Hernández Hernández, gracias por confiar en mí y siempre mostrar su apoyo y paciencia.

Muchas gracias a la Universidad, por todo lo que me ha brindado, principalmente por darme la beca de movilidad estudiantil a Chile.

¡MUCHAS GRACIAS!

ORGULLOSAMENTE UNAM

Lo maravilloso de los sueños...
es que a veces se pueden cumplir.

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVO.....	6
3. DESARROLLO DEL TEMA.....	6
1. Sistema inmunitario.....	7
1.1 Inmunidad innata.....	8
1.1.1 Componentes.....	9
1.1.2 Receptores.....	10
1.2 Inmunidad adaptativa.....	12
1.2.1 Células.....	13
1.2.2 Tejidos.....	18
1.2.3 Complejo mayor de histocompatibilidad.....	18
1.2.4 Citocinas.....	19
1.2.5 Inmunidad celular.....	20
1.2.6 Inmunidad humoral.....	21
2. Tolerancia inmunitaria.....	23
2.1 Tolerancia central.....	25
2.2 Tolerancia periférica.....	25
2.3 Tolerancia de los linfocitos T.....	26
2.4 Tolerancia de los linfocitos B.....	29
3. Autoinmunidad.....	32
3.1 Características de las enfermedades autoinmunes.....	33
3.2 Alteraciones inmunitarias que llevan a la autoinmunidad.....	33
3.3 Factores para que contribuyen en la autoinmunidad.....	34
3.3.1 Genética.....	34
3.3.2 Infecciones.....	38
3.3.3 Otros factores.....	39
4. Artritis reumatoide.....	40
4.1 Etiología.....	40
4.2 Patogenia.....	42
4.3 Cuadro clínico y complicaciones.....	47
4.3.1 Manifestaciones extraarticulares.....	50
4.4 Criterios de clasificación para detectar Artritis reumatoide.....	54

4.5	Pruebas y exámenes de diagnóstico.....	56
4.6	Tratamiento.....	60
5.	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	67
5.1	Factores de virulencia.....	69
5.1.1	Cápsula.....	70
5.1.2	Envoltura celular.....	71
5.1.3	Lipopolisacárido.....	72
5.1.4	Fimbrias.....	73
5.1.5	Proteasas.....	74
6.	<i>Porphyromonas gingivalis</i> como factor para la destrucción periodontal.....	77
6.1	Placa dental.....	78
6.2	Microorganismos en la enfermedad periodontal.....	79
6.2.1	Postulados.....	79
6.2.2	Características de los principales microorganismos en la enfermedad periodontal.....	80
6.2.3	Microorganismos específicos en las enfermedades periodontales.....	83
6.2.4	Grupos de especies.....	85
6.2.5	Complejos de microorganismos periodontales.....	86
6.3	Respuesta del hospedero.....	87
7.	Interacción entre <i>Porphyromonas gingivalis</i> y Artritis reumatoide.....	89
7.1	Citrulinación.....	93
4.	CONCLUSIONES.....	95
5.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96

1. INTRODUCCIÓN.

Los microorganismos interactúan de forma compleja con los seres humanos. Se puede producir una enfermedad cuando ocurre un desequilibrio entre el hospedero, los microorganismos y el ambiente. Diversos estudios han demostrado la relación entre la bacteria *Porphyromonas gingivalis* y Artritis Reumatoide; principalmente buscan la intervención de esta bacteria como agente causal o agravante de la enfermedad.

Por un lado, la Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica, degenerativa, sistémica y multifactorial; y por otro, la *Porphyromonas gingivalis*, es una bacteria periodontopatógena que puede producir alteraciones al hospedero de forma local y sistémica mediante sus factores de virulencia.

Se ha encontrado que los factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis*, principalmente la enzima peptidil arginina deiminasa, están relacionados con la Artritis Reumatoide. Está claro que un solo factor no puede ocasionar Artritis Reumatoide, pero si puede desencadenar el inicio cuando el paciente tiene predisposición genética y condiciones ambientales que no sean favorables.

Por lo tanto, es importante que el cirujano dentista conozca esta relación entre una bacteria periodontopatógena y una enfermedad sistémica, con el fin de dar mayor importancia al tratamiento oral, no solo para estos casos, si no también, para reducir el riesgo que puede ocasionar *Porphyromonas gingivalis* en todo el organismo.

2. OBJETIVO.

Conocer la relación entre *Porphyromonas gingivalis* y Artritis Reumatoide, y su efecto en el desarrollo de la enfermedad.

3. DESARROLLO DEL TEMA.

1. Sistema inmunitario.

El sistema inmunitario humano es indispensable para la supervivencia, tiene como principal función proteger al individuo de los patógenos potencialmente dañinos como son los microorganismos infecciosos o sustancias extrañas.^{1, 2,3}

Inmunidad deriva de la palabra latina *immunitas*, la cual se refiere a la protección frente a los procesos legales que gozaban los senadores romanos mientras permanecían en el ejercicio de su cargo. Históricamente, se refiere a la protección frente a la enfermedad.²

Las inmunodeficiencias predisponen al individuo a ser blanco fácil para las infecciones. Aunque el sistema inmunitario también puede causar a sí mismo lesiones y enfermedad tisular.³

Consta de dos grandes ramas:

- La inmunidad innata, natural o nativa.

Son mecanismos que están listos para reaccionar frente a las infecciones, incluso antes de que ocurran. Es la primera línea de defensa. Filogenéticamente más antigua y vital para una respuesta temprana ante el establecimiento del foco infeccioso. Cuenta con un rango limitado de receptores de reconocimiento de patrones (RRP) que reconocen patrones moleculares asociados a una variedad de patógenos (PMAP).^{1, 3} (Fig. 1)

- La inmunidad adquirida, adaptativa o específica.

Son mecanismos que estimulan o se adaptan a los microorganismos y que son capaces de reconocer sustancias microbianas y no microbianas. Esta, se desarrolla más tarde, después de la exposición a los microorganismos y otras sustancias extrañas, es incluso más potente que la inmunidad innata en respuesta ante las infecciones. La inmunidad adaptativa consta de un repertorio inmenso de linfocitos que, a partir de su selección en órganos linfoides primarios, permite reconocer miles de millones de péptidos antigénicos. ^{1,3} (Fig. 1)

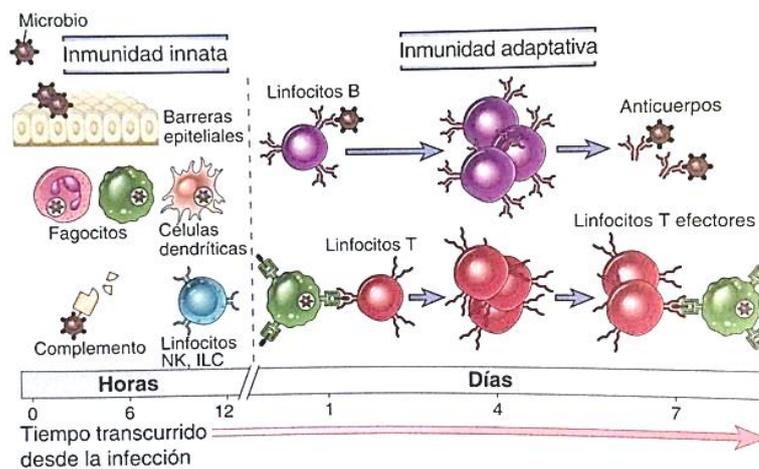


Figura 1. ²

Esquema de los componentes de la inmunidad innata y adaptativa.

1.1 Inmunidad innata.

La inmunidad innata siempre está alerta para proporcionar una defensa contra los microorganismos y para eliminar células dañadas, no tiene memoria ni especificidad fina ante un antígeno. La inmunidad innata consta de 3 fases: reconocimiento de microorganismos y células dañadas, activación de varios mecanismos y eliminación de sustancias no deseadas. ³

La inmunidad innata ofrece defensas al organismo por medio de dos reacciones principales:

- Inflamación.

Las citocinas, productos del sistema de complemento y otros mediadores, se generan durante las reacciones inmunitarias innatas desencadenando los componentes vasculares y celulares de la inflamación. Después de esto, los leucocitos destruyen microorganismos e ingieren y eliminan a las células afectadas.³

- Defensa antivírica.

En respuesta a los virus, se producen interferones de tipo I que actúan sobre células infectadas y no infectadas, además, estos activan enzimas que degradan ácidos nucleídos víricos inhibiendo la replicación vírica e induciendo así un estado antivírico.³

1.1.1 Componentes.

- Barreras epiteliales.

Epitelio de la piel, vías digestivas y respiratorias, son barreras mecánicas para la entrada de microorganismos. Las células epiteliales producen moléculas antimicrobianas como las defensinas y los linfocitos que se localizan en estas barreras combaten los microorganismos que se ponen en contacto con ellos.³

- Células fagocíticas.

Son monocitos (cuando maduran se llaman macrófagos) y neutrófilos que llegan rápidamente al sitio de infección. Todos los tejidos contienen macrófagos residentes.³

- Células dendríticas.

Son células especializadas presentes en los epitelios, órganos linfoides y la mayoría de los tejidos. Se encargan de capturar antígenos proteínicos y

muestran los péptidos para que sean reconocidos por los linfocitos T; también tienen receptores que detectan microorganismos, células dañadas y provocan la secreción de citocinas.³

- Linfocitos citolíticos naturales (NK).

Dan protección temprana contra muchos virus.³

- Mastocitos.

Producen muchos mediadores de la inflamación.³

Células linfoides innatas, son células parecidas a los linfocitos con características parecidas a las células de la inmunidad innata.³

- Proteínas plasmáticas.

Proteínas del sistema del complemento, estas activan los microorganismos usando las vías alternativa y de lectina de las respuestas inmunitarias innatas. También participan proteínas circulantes de la inmunidad innata como la lectina ligadora de manosa y proteína C reactiva.³

- Surfactante pulmonar.

Proporciona protección contra los microorganismos inhalados. El surfactante pulmonar está compuesto de fosfolípidos y lípidos neutros, que representa aproximadamente el 90% de su masa y de proteínas, que representan aproximadamente el 10% de su masa.^{3,4}

1.1.2 Receptores.

Hay patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (células que reconocen algunos componentes microbianos) y patrones moleculares asociados al daño (leucocitos que reconocen células dañadas o necrosadas). Los receptores que reconocen estas moléculas se llaman receptores de reconocimiento del patrón, estos receptores se localizan en los compartimientos celulares donde pueden estar presentes

los microorganismos. Los receptores de la membrana plasmática reconocen microorganismos extracelulares, los receptores endosómicos detectan los microorganismos ingeridos y los receptores citosólicos detectan los microorganismos en el citoplasma.³ (Fig. 2)

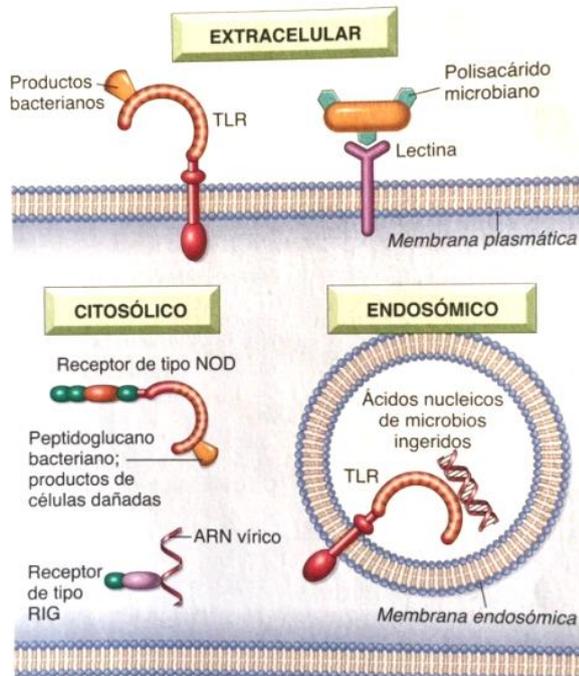


Figura 2.³
Esquema de los receptores de la membrana plasmática.

- Receptores *Toll- Like*.

Los *Toll- Like Receptors* (TLR), se encuentran en la membrana plasmática y en las vesículas endosómicas, estos receptores envían una señal a una vía común donde activan dos grupos de factores: *NF-κB* que estimula la síntesis y secreción de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión y los *factores reguladores del interferón (IRF)* que estimulan la producción de citocinas antivíricas (interferones de tipo I).³

- Receptores tipo NOD y el inflamasoma.

Los receptores tipo NOD (NLR), reconocen varias sustancias, como los productos de las células necrosadas, los trastornos iónicos y algunos productos de los microorganismos. Algunos NLR envían señales a través

del inflamasoma (complejo multiproteínico citosólico) que activa la enzima caspasa 1.³

- Receptores para la lectina de tipo C (CLR).

Expresados en la membrana plasmática de los macrófagos y las células dendríticas, detectan glucanos micóticos y desencadenan reacciones inflamatorias frente a los hongos.³

- Receptores de tipo RIG (RLR).

Se localiza en el citosol de la mayoría de los tipos celulares y detectan ácidos nucleicos de virus que se replican en el citoplasma de las células infectadas, también estimulan la producción de citocinas antivíricas.³

- Receptores acoplados a la proteína G.

Presentes en los neutrófilos, los macrófagos y la mayoría de los otros tipos de leucocitos reconocen péptidos bacterianos cortos que contienen residuos *N*-formilmetionilo. También capacita a los neutrófilos para detectar proteínas bacterianas y estimular las respuestas quimiotácticas de las células.³

- Receptores para la manosa.

Reconocen azúcares de microorganismos e inducen la fagocitosis de los microorganismos.³

1.2 Inmunidad adaptativa.

La inmunidad adaptativa está constituida por los linfocitos y sus productos, esto incluye los anticuerpos.³

1.2.1 Células.

Estas células circulan constantemente entre los tejidos linfoides, tejidos a través de la sangre y circulación linfática.³

Los linfocitos maduros que no tienen experiencia inmunológica, se llaman vírgenes. Después de activarse por el reconocimiento de los antígenos, los linfocitos se diferencian en células efectoras (eliminan microorganismos) y en células de memoria (en vigilancia, para actuar rápidamente si el microorganismo vuelve).³

- Linfocito B.

Son las únicas células del cuerpo que son capaces de producir moléculas de anticuerpos, los mediadores de la inmunidad humoral. Se desarrollan a partir de precursores localizados en la médula ósea. Están presentes en los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides asociados a mucosas.³

Los linfocitos B reconocen al antígeno a través del complejo del receptor para el antígeno del linfocito B. Los anticuerpos IgM e IgD están presentes en la superficie de los linfocitos B vírgenes maduros, estos son los que se unen al antígeno del complejo del receptor del linfocito B. Además de la Ig de la membrana, tiene un heterodímero de dos proteínas invariables la $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. También expresa el receptor del complemento del tipo 2 (CR2 o CD21) este reconoce productos del complemento que se generaron durante las respuestas inmunitarias innatas frente a los microorganismos.³

Cuando el antígeno estimula al linfocito B, evoluciona a células plasmáticas, estas células son las fabricantes de proteínas de anticuerpos. Hay unas células llamadas plasmoblastos, que son células secretoras de anticuerpos en la sangre periférica.³ (Fig. 3)

- Linfocito T.

Los linfocitos T se desarrollan en el timo a partir de precursores de células madre hematopoyéticas. Son el 60 al 70 % del total de los linfocitos. Los linfocitos reconocen un antígeno específico unido a la célula por medio de un TCR específico frente al antígeno. En el 95% de los linfocitos, el TCR tiene un heterodímero ligado por enlaces disulfuro compuesto por una cadena polipeptídica α y una β . El TCR $\alpha\beta$ reconoce antígenos peptídicos que se presentan en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) que se encuentran en las superficies de las células presentadoras de antígenos.³

Hay un grupo de linfocitos T maduros que expresan otro tipo de TCR compuesto de cadenas polipeptídicas gamma (γ) y delta (δ), el TCR γ/δ reconoce péptidos, lípidos y pequeñas moléculas, sin que sean mostrados por el MHC. Estos se acumulan en las superficies epiteliales, por lo tanto, son células que protegen contra los microorganismos que ingresan por los epitelios.³

Los linfocitos también expresan proteínas que ayudan al TCR en las respuestas funcionales como CD4, el CD8 (estos dos expresan dos subgrupos $\alpha\beta$), el CD28 y las integrinas.³

Casi todos los linfocitos CD4⁺ actúan como linfocitos colaboradores secretores de citocinas que ayudan a los macrófagos y a los linfocitos B a combatir infecciones. Casi todos los linfocitos CD8⁺ actúan como linfocitos T citotóxicos (CTL) para destruir las células del hospedero que tienen en su interior a los microorganismos. Los linfocitos CD4 y CD8 son correceptores en la activación del linfocito T. En el reconocimiento de antígenos, los CD4⁺ se unen al MHC II y los CD8⁺ se unen al MHC I.³

- Linfocito T colaborador.

Estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos y activan a los leucocitos.³ (Fig. 3)

- Linfocito T citotóxico (CTL).

Matan a las células infectadas. ³ (Fig. 3)

- Linfocito T regulador.

Limitan las respuestas inmunitarias e impiden las reacciones contra antígenos propios. ³ (Fig. 3)

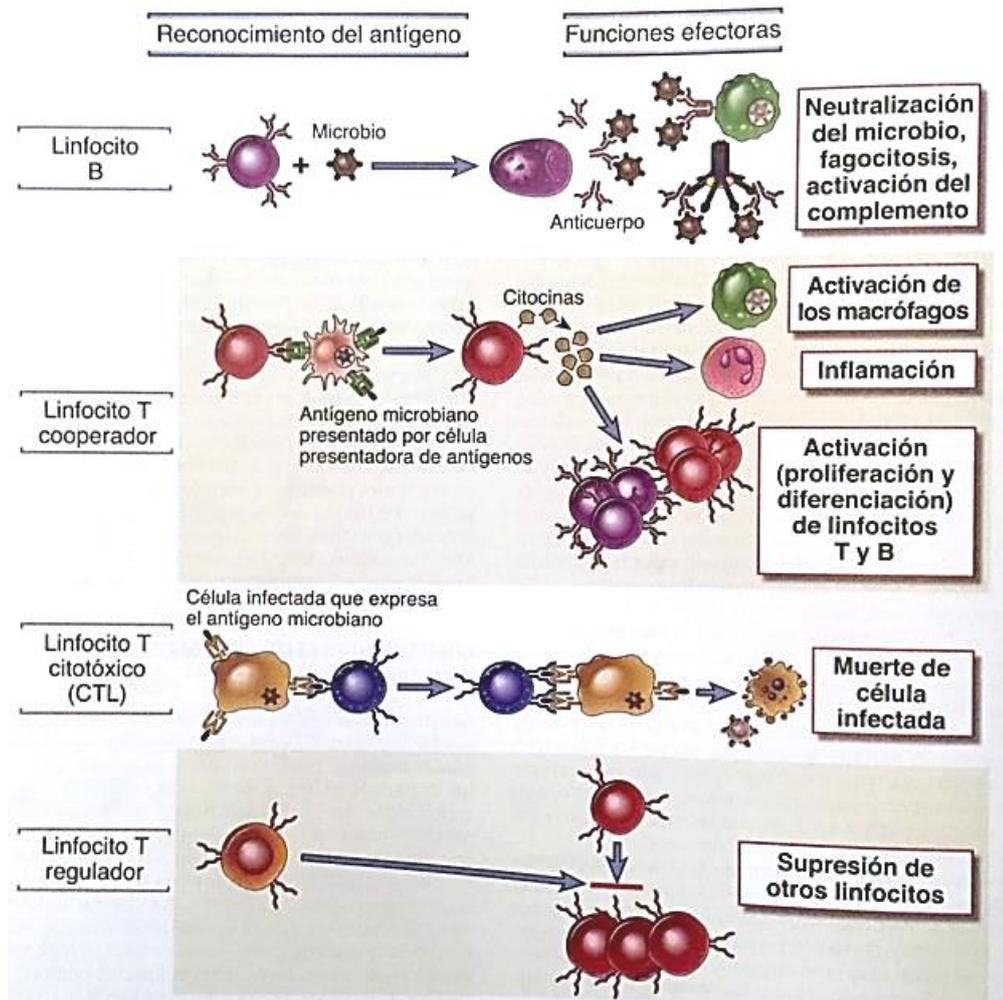


Figura 3. ²
Esquema de linfocitos T.

- Linfocito NK-T.

Estos expresan marcadores que también se encuentran en los linfocitos NK, expresan pocos TCR y reconocen glucolípidos que muestran proteína CD1 similares al MHC. ³

- Linfocito citolítico natural (NK).

La función de estas células es destruir de forma irreversible a las células estresadas y extrañas, como las infectadas por virus y las tumorales. Constituyen del 5 al 10 % de los linfocitos en la sangre periférica, no expresan TCR ni Ig, pueden matar varias células infectadas por virus o tumores (sin su activación previa). Tienen CD56 de función desconocida y CD16 en su superficie, este último es un receptor para Fc de la IgG y proporciona a los NK la capacidad de lisar células diana cubiertas de IgG, a esto se le conoce como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Los NK están regulados por inhibidores (reconocen al MHC I) y activadores (NKG2D, principalmente). Los receptores NKG2D reconocen moléculas de superficie que inducen al estrés como una infección o daño al ADN. Los linfocitos NK están regulados por citocinas, como interleucinas IL-2, IL-15 e IL-12. Las IL-15 e IL-12 estimulan la proliferación de los linfocitos NK, y la IL-2 acciona la actividad citolítica y la secreción de IFN- γ .³

- Macrófagos.

Los macrófagos son parte del sistema mononuclear fagocítico. Cuando los macrófagos han fagocitado microorganismos y antígenos proteínicos, procesan los antígenos y presentan fragmentos peptídicos a los linfocitos T, así actúan como células presentadoras de antígenos en la activación de los linfocitos T. Los macrófagos participan en la inmunidad celular cuando eliminan microorganismos intracelulares, los linfocitos T activan a los macrófagos y se potencian las capacidades para matar microorganismos. Los macrófagos además participan en la fase efectora de la inmunidad humoral, ya que matan a los microorganismos opsonizados por IgG o C3b.³ (Fig. 4)

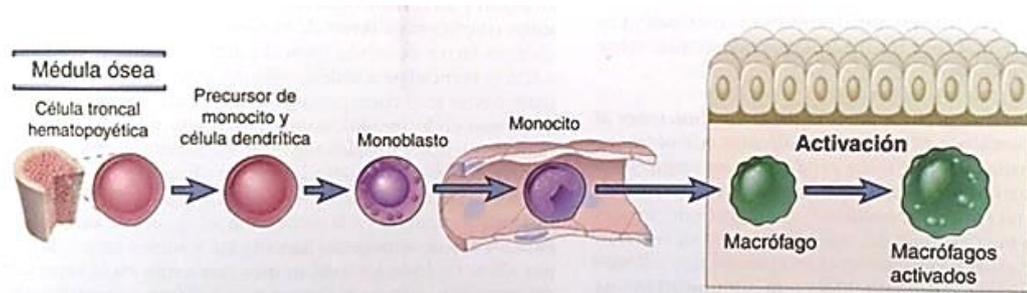


Figura 4.²
Esquema de la maduración del macrófago.

- Células dendríticas.

Las células inmaduras dentro de la epidermis se llaman células de Langerhans, estas se localizan debajo de los epitelios y en los intersticios de todos los tejidos. Las células dendríticas expresan muchos receptores para capturar y responder a los microorganismos como los TLR y lectinas. Cuando se ponen en contacto con los antígenos, se reclutan donde se encuentran los linfocitos T de los órganos linfoides. También expresan MHC y otras moléculas para presentar antígenos a los linfocitos T para activarlos.³ (Fig. 5)

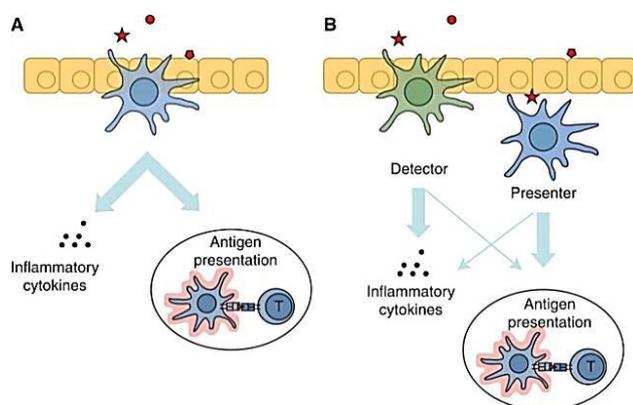


Figura 5.⁵
Esquema de la presentación de antígeno de una célula dendrítica.

- Célula dendrítica folicular

Es un tipo de célula dendrítica localizada en los folículos linfoides del bazo y ganglios linfáticos, estas tienen receptores para el Fc de la IgG y receptores para C3b y pueden atrapar el antígeno unidos a los anticuerpos o a proteínas del complemento. Estas participan en las

respuestas inmunitarias humorales cuando presentan antígenos a los linfocitos B.³

1.2.2 Tejidos.

Los tejidos del sistema inmunitario se dividen en órganos linfoides generadores, primarios o centrales y los órganos linfoides periféricos o secundarios.³

- Órganos linfoides primarios.
 - Timo. Aquí se desarrollan los linfocitos T.³
 - Médula ósea. Aquí se producen todas las células sanguíneas y maduran los linfocitos B.³

- Órganos linfoides secundarios.
 - Ganglios linfáticos.
 - Bazo.
 - Tejidos linfoides mucosos y cutáneos.

1.2.3 Complejo mayor de histocompatibilidad.

La función de las células del MHC es mostrar fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos, para su reconocimiento por los linfocitos T específicos frente al antígeno.³

En los seres humanos las moléculas del MHC se llama *antígeno leucocitario humano (HLA)*, que se agrupan en un segmento del cromosoma 6.³

- Moléculas de MHC I.

Se expresan en las células con núcleo y plaquetas, están formadas por una cadena α unida a una microglobulina β_2 , dividida en tres dominios (α_1 α_2 α_3). Estas moléculas muestran péptidos derivados de proteínas

(antígenos víricos y tumorales) localizados en el citoplasma y que se reproducen en la célula, estas son reconocidas por los linfocitos CD8⁺.³ (Fig. 6)

- Moléculas de MHC II.

Consta de una cadena α y una β , dividida cada una en dos dominios (α_1 y α_2 y β_1 y β_2). Estas moléculas presentan antígenos que entran en vesículas y que se derivan de microorganismos extracelulares y proteínas solubles, siendo reconocidas por los linfocitos CD4⁺.³ (Fig. 6)

La importancia del MHC se dio por la relación con las enfermedades autoinmunes y herencia relacionada a este.³

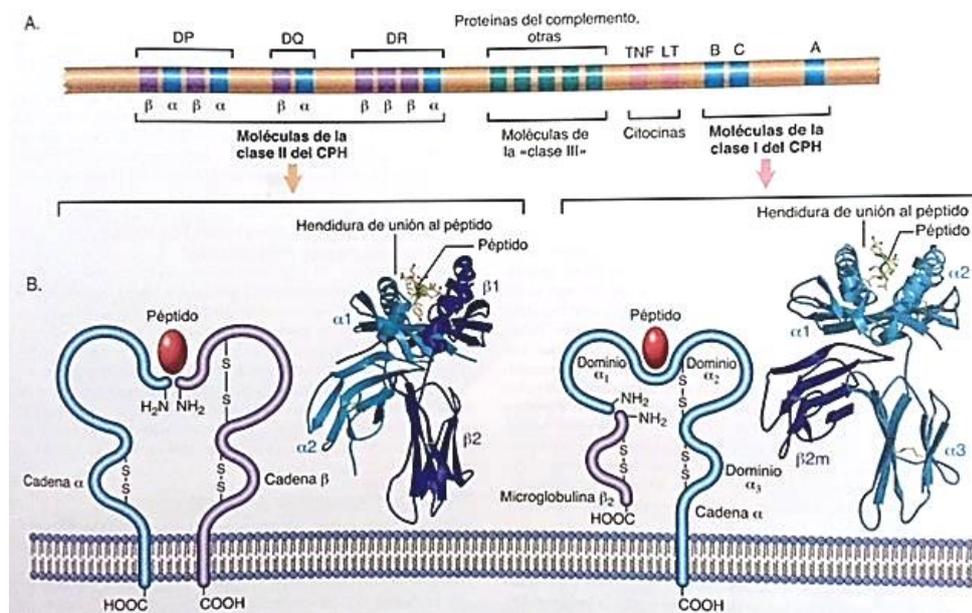


Figura 6.³
Esquema de moléculas MHC II y MHC I.

1.2.4 Citocinas.

En la respuesta inmunitaria innata, las citocinas se producen al tener contacto con los microorganismos y los estímulos, inducen inflamación e inhiben la replicación de los virus. Estas son el TNF, la IL-1, la IL-12, INF tipo I, el INF- γ y las quimiocinas. Son producidas por macrófagos, células dendríticas, linfocitos NK y células endoteliales y epiteliales.³

En la respuesta inmunitaria adaptativa, las citocinas promueven la proliferación y diferenciación del linfocito, también activa las células efectoras. Estas son la IL-2, la IL-4, la IL-5, la IL-7, el INF- γ , TGF- β y la IL-10.^{2,3}

1.2.5 Inmunidad celular.

Activación de los linfocitos T y eliminación de los microorganismos intracelulares.³

Los linfocitos T vírgenes se activan por el antígeno y coestimuladores en los órganos linfoides periféricos; proliferan, se diferencian y migran hacia donde está el microorganismo. El linfocito T CD4⁺ secreta IL-2 (estimula proliferación de linfocitos T). Cuando los linfocitos T CD4⁺ colaboradores reconocen a los antígenos, los linfocitos expresan CD40L que se unen a CD40 de los macrófagos o linfocitos B.³ (Fig. 7)

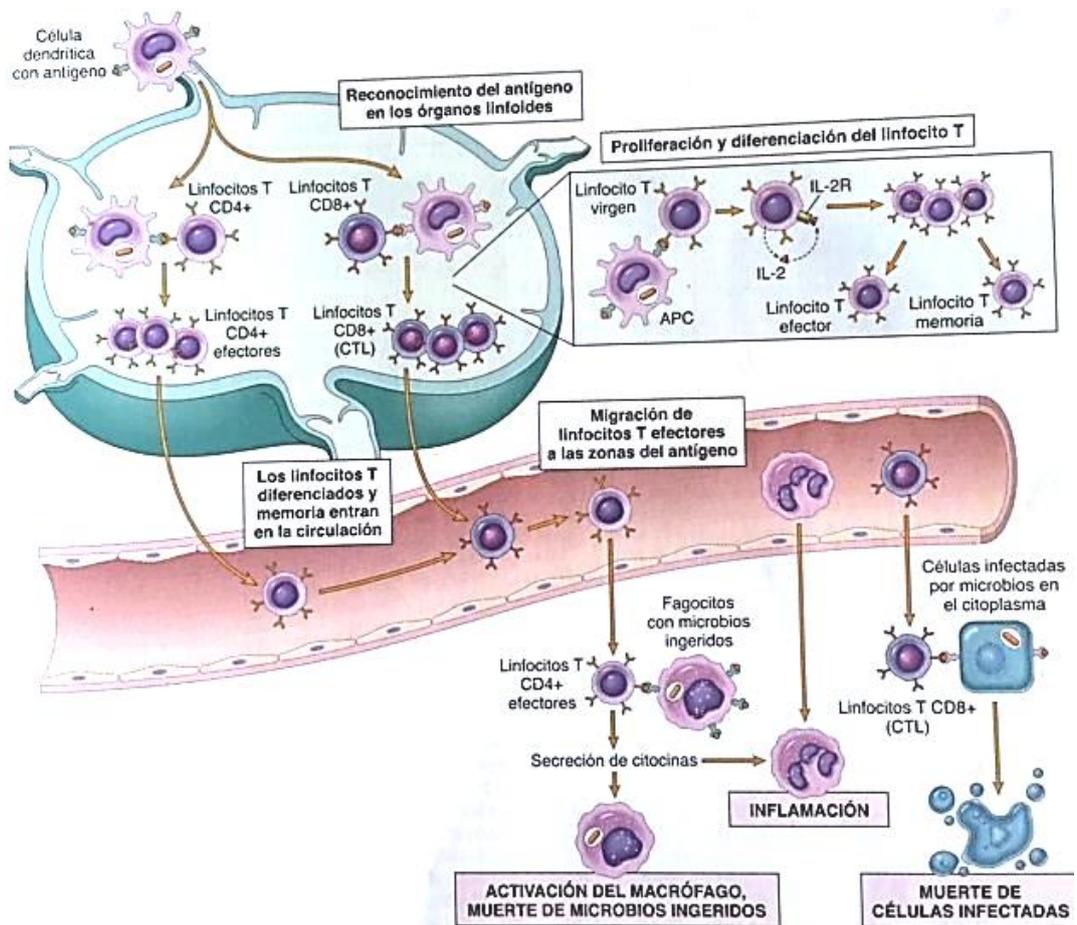


Figura 7.³

Esquema de los procesos de la inmunidad celular.

Los linfocitos T CD4⁺ activados se diferencian en T_{H1}, T_{H2} y T_{H3}. Los T_{H1} secreta INF- γ , este último junto con CD40 activan la vía clásica del macrófago y esto induce a la destrucción del microorganismo. Los T_{H2} producen IL-4, esta estimula a los linfocitos B a diferenciarse en células plasmáticas las cuales secretan IgE e Ig5 (activadores de eosinófilos), los eosinófilos y mastocitos se unen a microorganismos cubiertos por IgE y los eliminan. Los T_{H2} inducen la vía alternativa de los macrófagos (reparación tisular y fibrosis). Los T_{H17} producen IL-17, reclutan neutrófilos y monocitos los cuales eliminan bacterias extracelulares y hongos.³ (Fig. 8)

Los linfocitos T CD8⁺ activados se diferencian en CTL, eliminan células que contienen microorganismos en el citoplasma.³

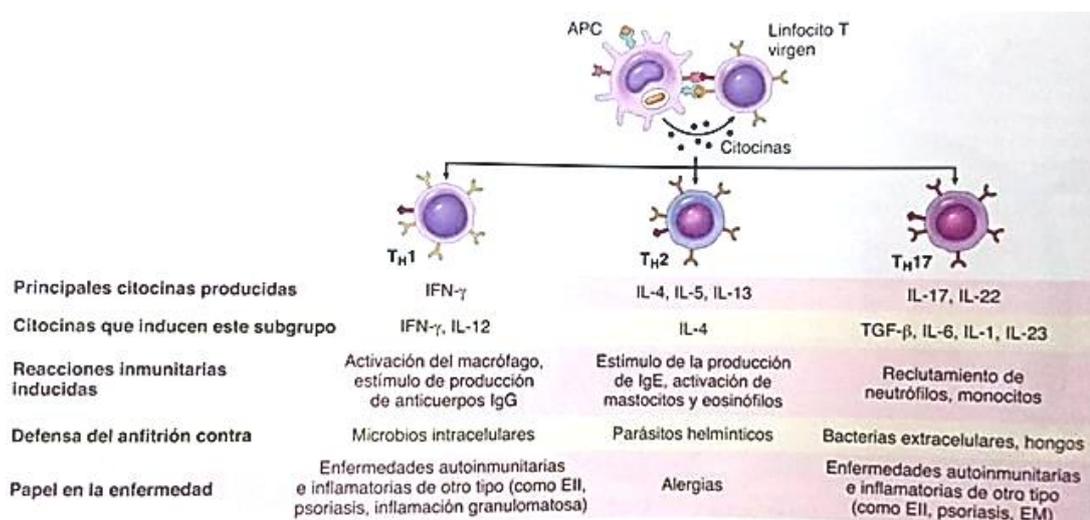


Figura 8.³
Esquema de linfocitos T_{H1}, T_{H2} y T_{H17}.

1.2.6 Inmunidad humoral.

Activación de linfocitos B y eliminación de microorganismos extracelulares. Después de la activación, los linfocitos B proliferan y se diferencian en células plasmáticas. Los anticuerpos requieren de linfocitos T para varios antígenos proteínicos, los linfocitos B ingieren los antígenos y muestran los péptidos unidos a MHC II para que sean reconocidos por los linfocitos

T. Los polisacáridos y lípidos estimulan la secreción de IgM, los antígenos proteínicos inducen la secreción de IgG, IgA, IgE. La maduración de la afinidad se da cuando los linfocitos T colaborador estimulan la producción de anticuerpos con alta afinidad al antígeno. Algunos linfocitos B activados migran a los folículos y forman centros germinales.³

La inmunidad humoral ataca a los microorganismos de diversas maneras. Los anticuerpos se unen a los microorganismos e impiden que las células se infecten, los IgG opsonizan a los microorganismos y son fagocitados. Los IgA se secretan en los epitelios mucosos y contrarresta a los microorganismos. Los IgG se transportan a través de la placenta y protegen al recién nacido hasta que madura. Los IgE y los eosinófilos atacan a los parásitos.³ (Fig. 9)

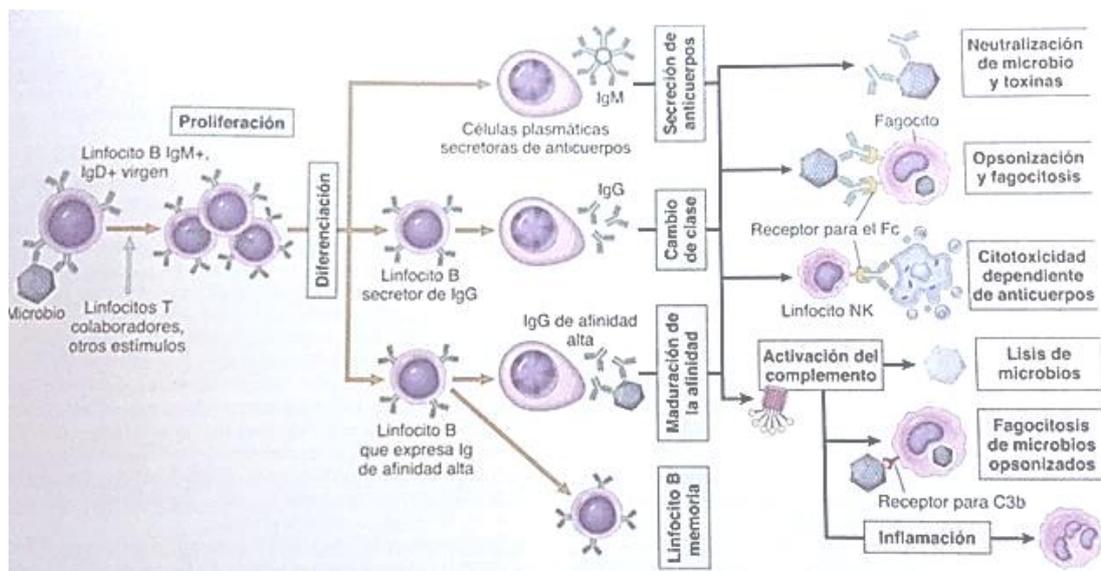


Figura 9.³
Esquema de inmunidad humoral.

2. Tolerancia inmunitaria.

Para entender la patogenia de la autoinmunidad es necesario conocer los mecanismos de tolerancia a lo propio. La tolerancia inmunitaria es un fenómeno de la falta de respuesta de un antígeno inducida por la exposición anterior a ese antígeno.^{2, 3}

Si los linfocitos específicos se encuentran con sus antígenos estos se activan y se produce una respuesta inmunitaria (inmunógenos); si se inactivan o eliminan, se produce tolerancia (tolerógenos o antígenos tolerogénicos). Diferentes formas del antígeno pueden producir una respuesta o tolerancia inmunitaria, dependiendo de las condiciones en las que se muestran los linfocitos específicos.²

La autotolerancia es la tolerancia de los antígenos propios y tolerancia frente a lo propio, es una propiedad del sistema inmunitario.^{2, 3}

Los individuos normales generan linfocitos con la capacidad de reconocer antígenos propios y tolerar a sus propios antígeno, ya que estos linfocitos mueren o son inactivados, o porque la especificidad de los linfocitos cambia, la tolerancia es específica del antígeno y todo con la finalidad de no producir daño. Todos los individuos heredan los mismos segmentos genéticos del receptor para el antígeno y se recombinan y expresan en los linfocitos a medida que la célula surge de las células precursoras.^{2, 3}

La autoinmunidad, es la no tolerancia a lo propio, ocasiona reacciones inmunitarias contra antígenos propios (autógenos). Las enfermedades que causan esta se llaman enfermedades autoinmunes.²

Los linfocitos T y B en desarrollo, pueden expresar receptores capaces de reconocer moléculas normales en el individuo. Puede existir el riesgo de que los linfocitos reaccionen contra las células y tejidos provocando una enfermedad. La tolerancia regula esto.²

La tolerancia frente a lo propio puede inducirse en linfocitos autorreactivos inmaduros en los órganos linfáticos generadores (tolerancia central) o en linfocitos maduros en zonas periféricas (tolerancia periférica).^{1, 2} (Fig. 10)
Algunos antígenos propios son secuestrados por el sistema inmunitario y otros pueden ser ignorados, pueden estar separados del sistema

inmunitario por barreras anatómicas. Los antígenos extraños sin señales coestimuladoras pueden inhibir las respuestas inmunitarias al inducir la tolerancia en linfocitos específicos. También puede existir tolerancia a antígenos proteínicos extraños, estos antígenos extraños pueden administrarse de forma que introduzcan de preferencia a la tolerancia en lugar de respuestas inmunitarias. Esto se puede utilizar como una estrategia terapéutica en enfermedades inmunitarias. ²

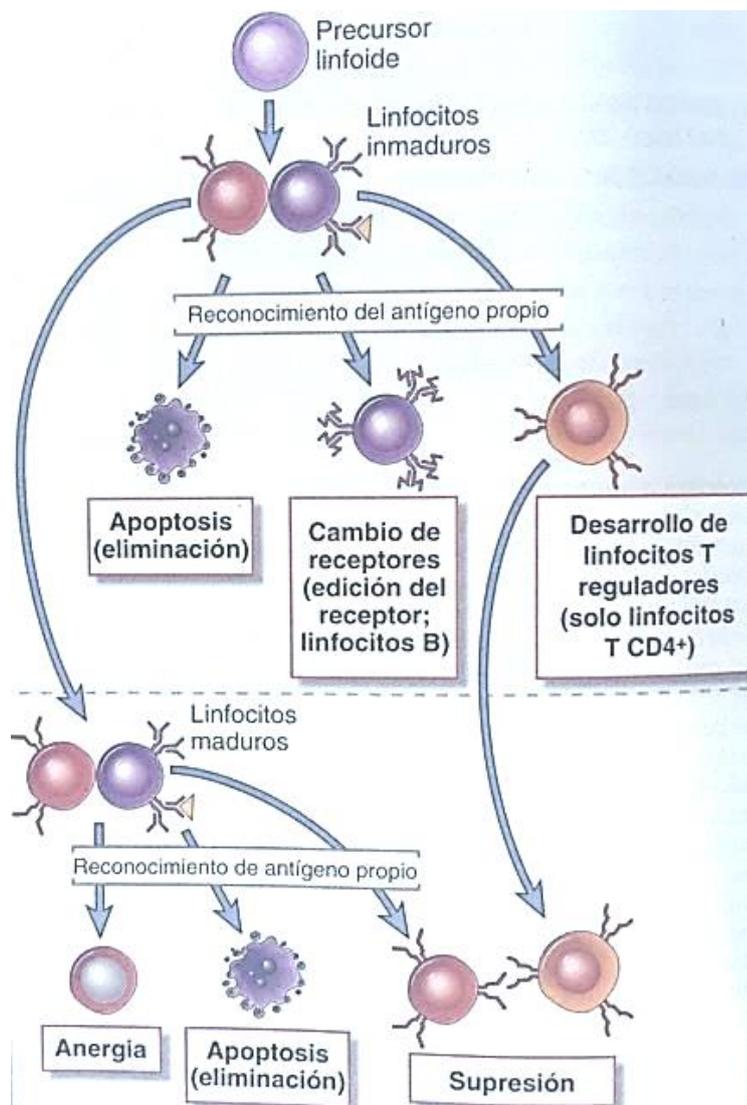


Figura 10. ²
Esquema de tolerancia central (superior) y tolerancia periférica (inferior).

2.1 Tolerancia central.

La tolerancia central se produce durante una fase de maduración de los linfocitos T y B, donde, el encuentro con el antígeno puede llevar a la muerte celular o a la sustitución del receptor para el antígeno autorreactivo por uno que no lo sea.^{2, 3}

Asegura que el repertorio de linfocitos B maduros sean incapaces de responder a antígenos propios expresados en los órganos linfáticos generadores o centrales: Timo para linfocitos T y médula ósea para linfocitos B. En ocasiones la tolerancia central no es perfecta y algunos linfocitos autorreactivos completan su maduración, por eso son necesarios los mecanismos de tolerancia periférica. Estos órganos contienen antígenos propios principalmente, algunos antígenos específicos se expresan en células en el timo.^{2, 3}

2.2 Tolerancia periférica.

La tolerancia periférica se induce cuando los linfocitos maduros reconocen antígenos propios y mueren por apoptosis, o se hacen incapaces de activarse tras exponerse a ese antígeno. La tolerancia periférica ayuda en mantener la falta de respuesta a los antígenos propios que se expresan en los tejidos periféricos y no en los órganos linfáticos centrales; también ayuda, en la tolerancia a los antígenos propios que se expresan solo en la vida adulta, después de que se hayan generado los linfocitos maduros específicos para esos antígenos.²

Los mecanismos de control periférico son los que limite entre el fenómeno autoinmune y la enfermedad propiamente dicha.¹

La tolerancia periférica también la mantienen los linfocitos T reguladores (Treg) que suprimen activamente a los linfocitos específicos frente a antígenos propios (se produce en órganos linfáticos secundarios y tejidos extralinfáticos).^{1, 2}

Los órganos linfáticos periféricos como los ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfáticos mucosos capturan los antígenos extraños que entran desde el ambiente.²

La tolerancia periférica silencia a los linfocitos T y B potencialmente autorreactivos en los tejidos periféricos y se dan varios mecanismos: anergia, supresión y eliminación.^{1,3}

2.3 Tolerancia de los linfocitos T.

- Tolerancia central.

Los linfocitos T durante su maduración en el timo, que reconocen antígenos con alta afinidad son eliminados y algunas células supervivientes de la línea T CD4⁺ evolucionan a linfocitos T reguladores. La selección negativa o eliminación de los timocitos, es la responsable de que los linfocitos T maduros (que salen del timo y llegan a los tejidos linfáticos periféricos) no respondan a muchos antígenos propios presentes en el timo y por lo tanto escapen a la periferia.^{2,3}

La expresión local o la llegada a través de la sangre de antígenos propios y la afinidad a los receptores de los linfocitos T o TCR (generados por reordenamientos somáticos genéticos) son los que determinan si un antígeno propio inducirá selección negativa. Los timocitos inmaduros con receptores de alta afinidad para antígenos propios mueren por apoptosis.^{2,3} (Fig.11)

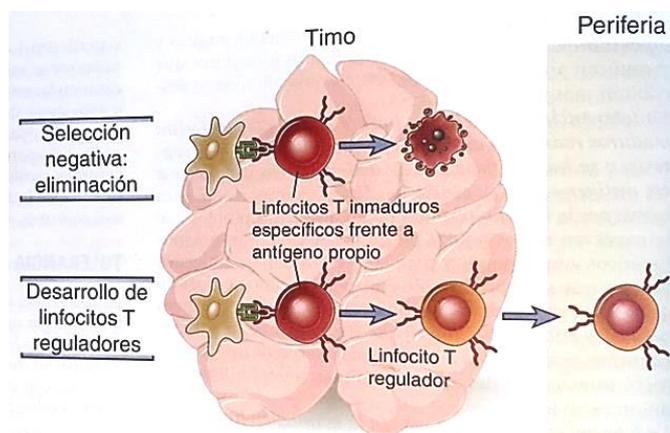


Figura 11.²
Esquema de la tolerancia central de linfocitos T.

Las células epiteliales tímicas utilizan una proteína que estimula la expresión de algunos antígenos propios que están restringidos a tejidos periféricos, llamado regulador autoinmunitario (AIRE). Si este sufre una mutación, causan una enfermedad autoinmune multisistémica llamada síndrome poliendócrino autoinmunitario de tipo 1 (APS1), que desarrolla desordenes linfoproliferativos, endocrinopatías y autoinmunidad. Además es capaz de incrementar los niveles de transcripción de autoantígenos de tejidos periféricos como insulina, tiroglobulina y proteína S de retina en células epiteliales tímicas. Estas enfermedades se caracterizan por una lesión mediada por anticuerpos y linfocitos frente a múltiples órganos endocrinos como la paratiroides, las suprarrenales y los islotes pancreáticos.^{1, 2, 3} (Fig. 12)

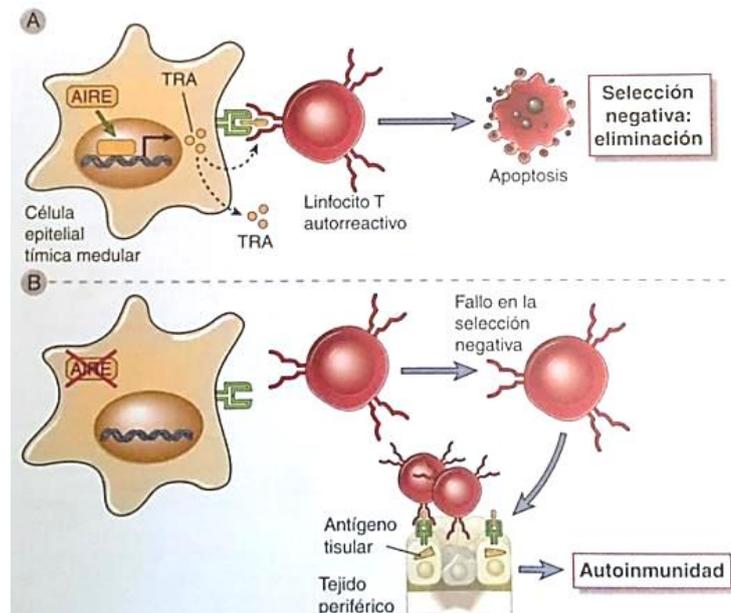


Figura 12.²
Esquema del regulador autoinmunitario AIRE.

- Tolerancia periférica.

Los mecanismos de tolerancia son la anergia (falta de respuesta funcional), supresión de linfocitos T reguladores y la eliminación (muerte celular). Estos pueden ser responsables de la tolerancia del linfocito T a antígenos propios específicos de tejidos.²

- Anergia.

En este caso las células autorreactivas no mueren, estas, pierden su capacidad de respuesta funcional al antígeno. Se debe a alteraciones bioquímicas que reducen la capacidad de los linfocitos de responder a las señales de sus receptores para el antígeno.^{2, 3}

La activación de linfocitos T específicos frente al antígeno se da mediante el reconocimiento del antígeno peptídico asociado a las moléculas del MHC situadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno y un grupo de señales coestimuladoras de las células presentadoras de antígenos, si no hay suficientes coestimuladores las células se hacen anérgicas.^{2, 3} (Fig. 13)

- Supresión de linfocitos T reguladores.

Los linfocitos T reguladores (desarrollados principalmente en el timo, por reconocimiento a antígenos propios) son un subgrupo de linfocitos T CD4⁺, su función es suprimir las respuestas inmunitarias y mantener la tolerancia frente a lo propio.^{2, 3} (Fig. 13)

Se han estudiado las funciones del linfocito T regulador, debido a que el defecto de estas células puede ocasionar varias enfermedades autoinmunes.²

- Eliminación.

Los linfocitos T que reconocen antígenos propios con alta afinidad que son estimulados constantemente con antígenos pueden morir por apoptosis. Existen dos vías principales de apoptosis, la vía mitocondrial o intrínseca y la vía del receptor mortal o extrínseca.^{2, 3} (Fig. 13)

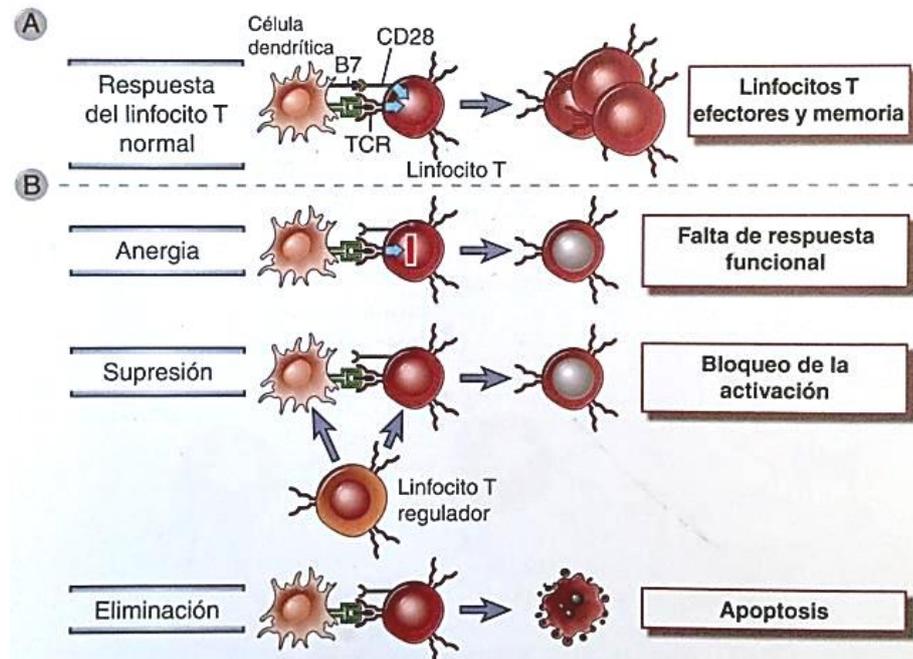


Figura 13.²
Esquema de tolerancia periférica de los linfocitos T.

2.4 Tolerancia de los linfocitos B.

La tolerancia de los linfocitos B es necesaria para mantener la falta de respuesta a antígenos propios independientes del timo (polisacáridos y lípidos), también interviene al evitar la respuesta de anticuerpos a antígenos proteínicos.²

- Tolerancia central.

Los linfocitos B inmaduros que reconocen antígenos propios en la médula ósea con alta afinidad, muchas de las células cambian su especificidad o son eliminados.^{2,3}

- Edición del receptor.

Cuando los linfocitos B inmaduros reconocen antígenos propios (en alta concentración en la médula ósea) o cuando el antígeno se muestra en un forma multivalente, se entrecruzan receptores para el antígeno en cada

linfocito B, esto hace que se envíen señales intensas a las células. Se expresa una nueva cadena de Ig, esto crea un receptor de linfocito B con nueva especificidad. Se calcula que una cuarta parte de los linfocitos B han pasado por edición del receptor durante su maduración.^{2, 3} (Fig. 14)

- Eliminación.

Cuando no se da la edición, los linfocitos inmaduros pueden morir por apoptosis.² (Fig. 14)

- Anergia.

Cuando los linfocitos B en desarrollo reconocen antígenos propios con baja afinidad, las células pierden su capacidad de respuesta funcional y salen de la médula ósea. Hay reducción de la expresión del receptor para el antígeno y bloqueo de las señales producidas por el receptor para el antígeno.² (Fig. 14)

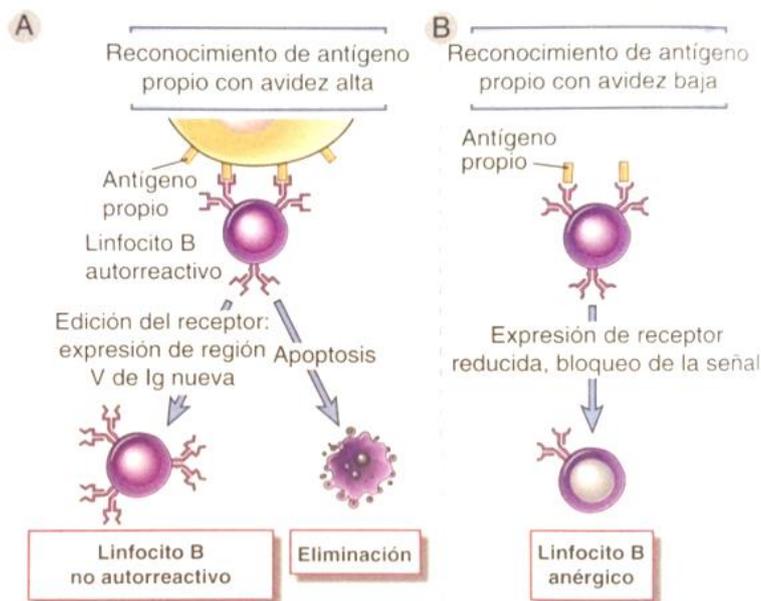


Figura 14.²
Esquema de tolerancia central de linfocitos B.

- Tolerancia periférica.

Los linfocitos T maduros que reconocen antígenos propios en los tejidos periféricos sin linfocitos T cooperadores específicos pueden perder su capacidad de respuesta funcional o sufrir apoptosis. La tolerancia

periférica también elimina clones de linfocitos B autorreactivos. El reconocimiento del antígeno sin estímulos adicionales da lugar a la tolerancia.²

- Anergia y eliminación.

Algunos linfocitos B autorreactivos estimulados por antígenos propios pierden su capacidad de respuesta cuando hay una activación extra.²

Los linfocitos B que se unen con alta afinidad a antígenos propios en la periferia, pueden sufrir apoptosis, principalmente sin linfocitos T colaboradores específicos.^{2,3}

La falla por mutación de Fas y FasL en la vía de tolerancia del linfocito B periférico, puede causar autoinmunidad.² (Fig. 15)

- Señales de los receptores inhibidores.

Los linfocitos B que reconocen antígenos propios con baja afinidad, en ocasiones no responden a la unión de varios receptores inhibidores a sus ligandos. Los receptores inhibidores determinan el umbral para la activación del linfocito, para permitir la respuesta a los antígenos extraños (con ayuda de linfocito T), pero no a la respuesta de antígenos propios.² (Fig. 15)

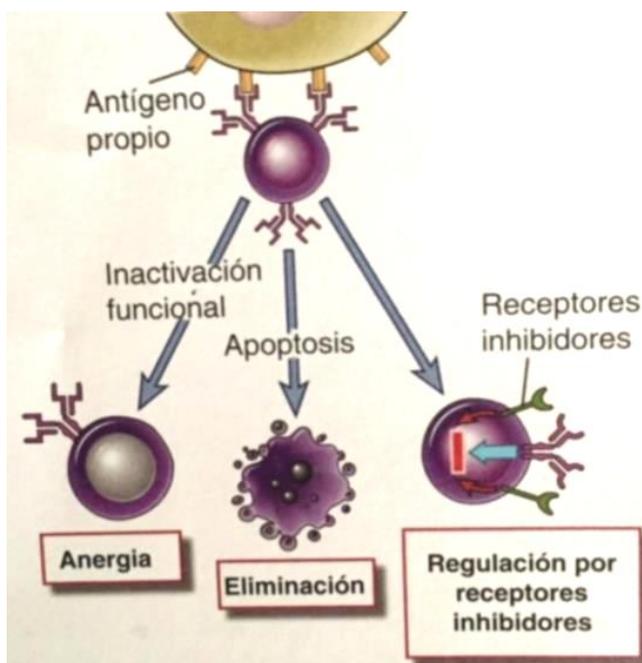


Figura 15.²
Esquema de tolerancia periférica de linfocitos B.

3. Autoinmunidad.

A principios del siglo XX Paul Erlich utilizó el término “horror autotoxicus” para las reacciones inmunitarias agresivas a lo propio.³

Noel R. Rose en 1950 trazó el camino de la investigación autoinmunidad, cuando empezó a acercarse a la inmunología. Publicó un artículo en la revista JAMA que cambió el mundo de la inmunología. De acuerdo con la teoría “horror autotoxicus”, el cuerpo se niega a producir autoanticuerpos, ya que podría causar daños; Rose demostró que los anticuerpos frente a tiroglobulina pueden inducir tiroiditis autoinmune. Esta fue uno de los artículos más citados en esta década y cambió el enfoque a la autoinmunidad.⁶

En la década de 1970, la contribución de la genética a el campo de la autoinmunidad se hizo evidente a través de la definición de la susceptibilidad individual relacionado con el conocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad y los genes relacionados.⁶

En las últimas décadas la autoinmunidad ha surgido más y más como un componente importante de la patología humana, se estudian cada día nuevos autoanticuerpos.⁶

La IL-1, descubierto en la década de 1980, juega un papel importante en las vías que une la inmunidad innata y adaptativa, es un gran mediador de la inflamación y está implicada en la patogénesis tanto de inflamación y enfermedades autoinmunes; así agentes anti-IL-1 podrían representar nuevas vías para el tratamiento de estas.⁶

El fundamento de la autoinmunidad consiste en como la tolerancia frente a lo propio fracasa y como se activan los linfocitos autorreactivos. Los genes predisponentes pueden romper los mecanismos de tolerancia frente a lo propio, la infección o necrosis de los tejidos inducen la activación y llegada de linfocitos autorreactivos y la activación de estas células provocando la lesión tisular.^{1, 2, 3}

3.1 Características de las enfermedades autoinmunes.

- Las enfermedades autoinmunes pueden ser sistémicas específicas de órganos, depende de la distribución de los antígenos que reconozca.²
- Varios mecanismos efectores son responsables de la lesión tisular en diferentes enfermedades autoinmunes.²
- Varios mecanismos efectores autoinmunes pueden volverse crónicos, con recaídas y remisiones progresivas. En este caso los antígenos propios que desencadenan esta reacción son persistentes y activan muchos mecanismos que mantienen la respuesta. La activación de un autoantígeno, puede ayudar a liberar o alterar otros antígenos tisulares y así exacerbar la enfermedad. A esto se le conoce como propagación o expansión del epítipo.^{2,3}
- Manifestaciones clínico- patológicas de una enfermedad autoinmune están determinadas por la naturaleza de la respuesta inmunitaria subyacente.³

3.2 Alteraciones inmunitarias que llevan a la autoinmunidad.

- Tolerancia o regulación defectuosa.

La causa de todas las enfermedades autoinmunes se debe a la falla de los mecanismos de autotolerancia en los linfocitos T o B, lo cual conduce a un desequilibrio entre la activación y el control del linfocito. Todos los individuos tiene un potencial de autoinmunidad, pero la tolerancia ante los antígenos propios se mantiene por los mecanismos antes mencionados.

Se puede perder la autotolerancia cuando los linfocitos autorreactivos no se eliminan o inactivan durante o después de su maduración.^{2,3}

La autotolerancia se puede deber a defectos en la selección negativa de los linfocitos T o B en la edición de los linfocitos B durante su maduración en los órganos linfáticos centrales, el número y funciones defectuosas de los linfocitos T reguladores, una apoptosis defectuosa de los linfocitos autorreactivos maduros o la función inadecuada de los receptores inhibidores.^{2,3}

- Presentación o muestra alterada de los antígenos propios.

Mayor expresión o persistencia de antígenos propios que generalmente se eliminan o en cambios estructurales de estos antígenos por modificaciones. Si las modificaciones enzimáticas, el estrés o lesión celular, llevan a que se muestren epítomos antigénicos que no se muestran generalmente, el sistema inmunitario responde contra lo propio.^{2,3}

- Inflamación o respuesta inmunitaria innata inicial.

La respuesta inmunitaria innata es un gran estímulo para la activación de los linfocitos y la generación de respuestas inmunitarias adaptativas.³

Las infecciones o la lesión celular puede iniciar reacciones inmunitarias innatas locales con inflamación, esto puede contribuir al desarrollo de una enfermedad autoinmune.²

3.3 Factores para que contribuyen en la autoinmunidad.

3.3.1 Genética.

La mayoría de las enfermedades autoinmunes el individuo hereda múltiples polimorfismos genéticos que contribuyen a la propensión de la enfermedad y a su vez actúan junto con los factores ambientales.^{2,3} (Fig. 16)

Pueden presentarse en individuos sanos, pero en mayor cantidad cuando hay enfermedad.²

- Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

La relación más fuerte de la autoinmunidad es con el MHC. En varias enfermedades autoinmunes, los polimorfismos de nucleótidos asociados a la enfermedad codifican aminoácidos de la hendidura de la unión a péptidos de las moléculas de MHC.²

La secuencia de *antígenos leucocitarios humanos (HLA)* asociados a una enfermedad también están presentes en individuos sanos, pero un factor puede desencadenar la enfermedad.²

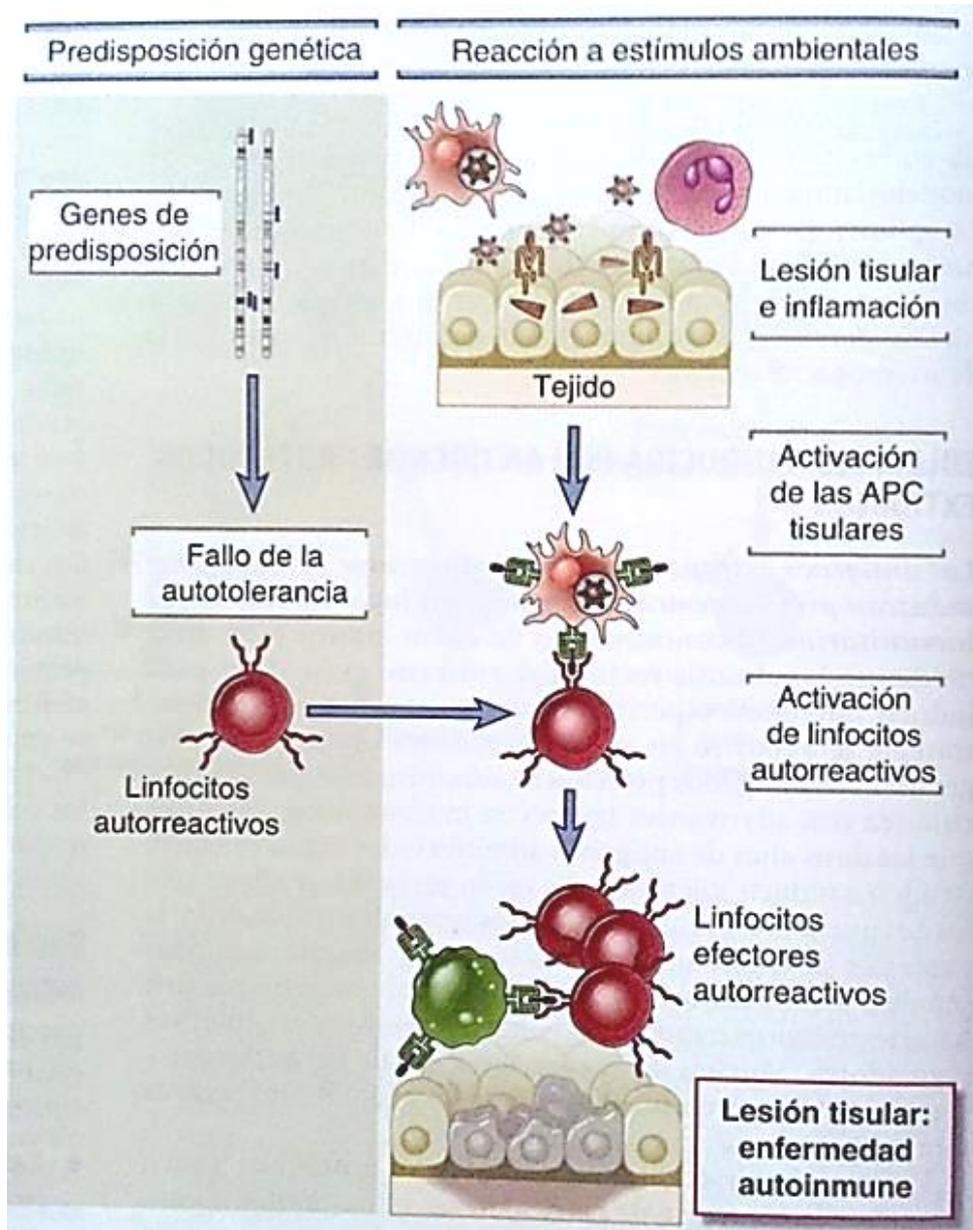


Figura 16.²
Esquema de los factores de que contribuyen en la autoinmunidad.

- *Antígenos leucocitarios humanos (HLA) y su polimorfismo.*

La función principal de *HLA* es la presentación antigénica de los linfocitos T. El conjunto de alelos *HLA* que cada individuo hereda, modela el repertorio de linfocitos que emigran exitosamente del timo, para cumplir sus funciones en la periferia. Actualmente se reconocen una gran cantidad de variantes de *HLA* implicadas en el riesgo relativo de padecer más de una enfermedad autoinmune.¹

Muchos polimorfismos asociados a varias enfermedades autoinmunes se dan en genes que influyen en el desarrollo y la regulación de la respuesta inmune, también pueden proteger contra el desarrollo de la enfermedad o aumentar su incidencia, también pueden afectar a la expresión de las proteínas codificadas. Hay varios polimorfismos en genes relacionados con enfermedades autoinmunes humanas, principalmente asociadas a alelos diferentes de la clase II del *HLA*, por eso muchas de las enfermedades podrían tener cierto grado de patogenia en común.^{1, 2, 3}

- *PTPN22.*

Es una variante de la tirosina fosfatasa *PTPN22*, sustituye una arginina en la posición 620 por un triptófano, asociada a la artritis reumatoide, la diabetes tipo I, la tiroiditis autoinmune y otras enfermedades autoinmunes.^{1, 2, 3}

Es el gen más implicado en la autoinmunidad.³

- *NOD2.*

Los polimorfismos de este gen se asocian a la enfermedad de Crohn (enfermedad inflamatoria intestinal) especial en ciertas poblaciones étnicas. Este gen es un detector citoplasmático de los peptidoglucanos bacterianos y se expresa en diversos tipos celulares. Se cree que hay una reducción en la función de este gen cuando se presenta la enfermedad.^{2, 3}

- *Insulina.*

Su polimorfismo se asocia a la diabetes tipo I, pueden afectar la expresión tímica de la insulina. Si la proteína se expresa en bajas cantidades en el timo (por polimorfismos) los linfocitos T específicos ante la insulina en desarrollo, no sufren la selección negativa. Estas son capaces de atacar a las células β del islote del páncreas y así causar diabetes.²

- *CD25.*

Los polimorfismos que afectan a la expresión o unión de este gen, la cadena α del receptor para la IL-2, están asociados con la esclerosis múltiple o diabetes tipo I. Se cree que afectan a la generación o función de los linfocitos T reguladores.²

- *Receptor para la IL- 23 (IL-23R).*

Polimorfismos en este se asocian mayor propensión de enfermedad inflamatoria intestinal y a psoriasis.

- *ATG16L1.*

Un polimorfismo con pérdida de función de este gen que sustituye una alanina en la posición 300 por una treonina se asocia a la enfermedad inflamatoria intestinal. Puede dar lugar a una eliminación autofágica defectuosa de los microbios intracelulares.²

- Alteraciones monogénicas.

Genes asociados a autoinmunidad:

- *Genes que codifican las proteínas del complemento.*

Las deficiencias de C1q, C2 y C4 están asociadas a enfermedades autoinmunes lúpicas. La activación del complemento promueve la eliminación de inmunocomplejos circulantes y cuerpos celulares

apoptósicos y sin las proteínas del complemento, estos se acumulan en la sangre y se depositan en los tejidos.²

- *FcγRIIB*.

Asociada al Lupus eritematosos sistémico.²

3.3.2 Infecciones.

Las infecciones víricas y bacterianas están relacionadas con el desarrollo y exacerbación de la autoinmunidad. La enfermedad no se debe solo al microorganismo, sino, a la respuesta inmunitaria. Las infecciones pueden desarrollar autoinmunidad por dos mecanismos.^{2,3}

- Activación por vecindad.

Respuestas inmunitarias innatas locales que reclutan leucocitos en los tejidos y activan las células presentadoras de antígeno (APC) tisulares. Las APC expresan coestimuladores y secretan citocinas activadoras del linfocito T, esto rompe la tolerancia del linfocito T. Así la infección provoca la activación de los linfocitos T que nos son específicos contra antígenos infecciosos. Los microorganismos también pueden unirse a receptores de tipo *Toll* (TLR) que lleva a la producción de citocinas activadoras de linfocitos, y en los linfocitos B autorreactivos lleva a la producción de autoanticuerpos.² (Fig. 17)

- Mimetismo molecular.

Los microorganismos infecciosos pueden generar antígenos que presentan reactividad cruzada con antígenos propios, por lo tanto puede existir reacciones contra antígenos propios.²

Virus como el Epstein- Barr (VEB) y el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), provocan una activación policlonal del linfocito B, lo cual puede inducir la producción de autoanticuerpos.³ (Fig. 17)

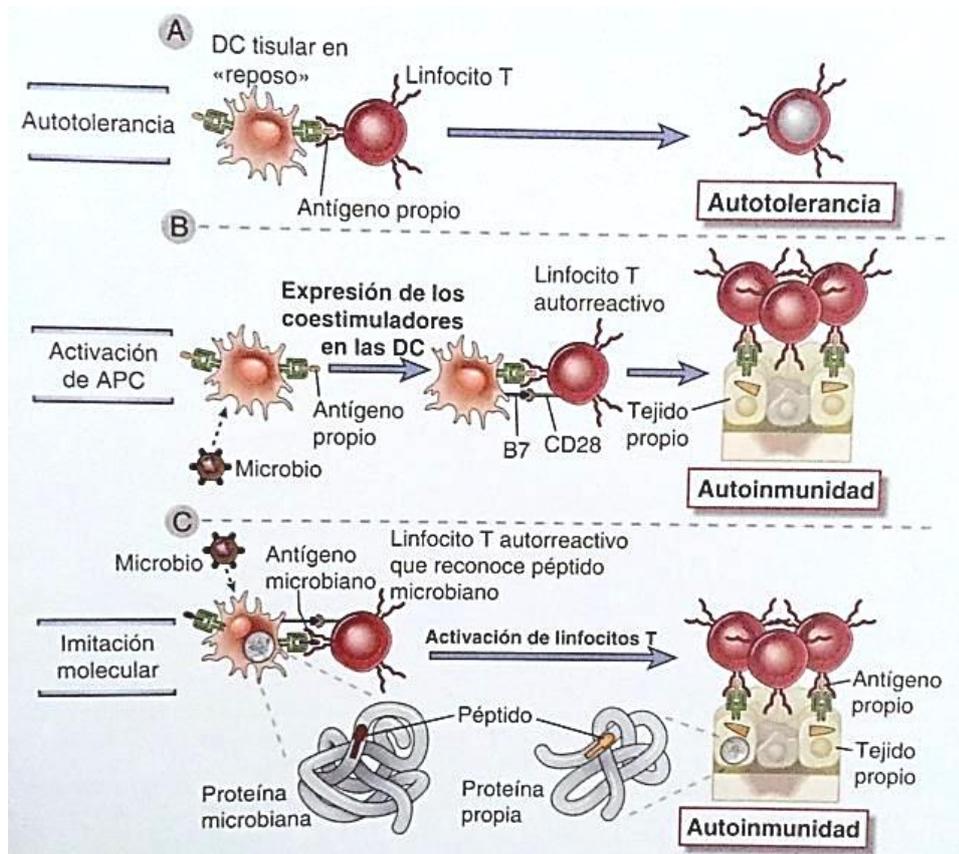


Figura 17.²
Esquema de la relación de infecciones con la autoinmunidad.

3.3.3 Otros factores.

- Alteraciones anatómicas en los tejidos (causadas por inflamación), lesiones isquémicas o traumatismos, pueden provocar la exposición de antígenos propios que generalmente están ocultos en el sistema inmunitario. Cuando estos antígenos ocultos interactúan con los linfocitos pueden inducir respuesta autoinmune.²
- Influencias de las hormonas sexuales en muchas enfermedades, hay mayor incidencia en mujeres que en hombres.^{1,2}

4. Artritis reumatoide.

Las enfermedades reumáticas, afectan al tejido o estructura que soporta el cuerpo y sus órganos internos.⁷

La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica, degenerativa, sistémica y multifactorial. Esta, afecta diversos tejidos y órganos pero principalmente a las articulaciones diartrodiales pequeñas y grandes de la extremidades (por lo general de ambas extremidades) como los dedos, muñecas, hombros, rodillas y tobillos; en la cuales produce sinovitis inflamatoria y proliferación no supurativa. Provoca la incapacidad física moderada del 80 % de los pacientes, pero puede conducir a una discapacidad severa.^{2, 3,8-16}

La incidencia aumenta en la segunda a cuarta década de la vida, es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. Si su prevalencia es del 0.3 al 0.5% considerando adultos de 20 a 64 años de edad (54.5 millones según el INEGI-2005), el número estimado de pacientes con AR en México sería de 169.000 a 273.000.^{3, 17-22}

4.1 Etiología.

La AR se caracteriza por la intervención de factores genéticos, ambientales, étnicos, geográficos y nutricionales que interactúan y llevan al desarrollo de una reacción autoinmunitaria.^{5,23-25} (Fig. 18)

- Genética.

La susceptibilidad a AR está ligada al haplotipo *HLA-DR4* y en menor medida a *DR1* y *DRw1D*. En casi todos estos alelos, la secuencia de aminoácidos son casi iguales a partir de la posición 65 a 75 de la cadena β . Los alelos *HLA-DRB1* específicos están relacionados con la AR, a su vez estos alelos comparten una secuencia de aminoácidos en una región polimorfa de la cadena β , llamado epítipo compartido. El epítipo compartido se localiza en la hendidura de unión al antígeno de la

molécula DR. Esto indica que los alelos intervienen en la presentación de antígenos o en el reconocimiento de linfocitos T. También hay relación con el gen *PTPN 22*.^{2, 3, 26,27}

Hay una relación entre AR y las proteínas HLA de clase II. Se vio por primera vez en 1970, cuando el cultivo de linfocitos mixtos tipo Dw4 relacionado con el subtipo serológico DR4, fue el más observado entre los pacientes con AR en comparación con controles. Posteriormente, la investigación de la diversidad molecular de proteínas de clase II (subunidades de *HLA-DR*, *DQ* y *DP*) localizó el subtipo serológico *Dw4* para el gen *HLA DRB1*. Cuando los subtipos susceptibles DR fueron considerados como un grupo de riesgo para desarrollar AR, Gregersen y colaboradores, notaron una secuencia de aminoácidos compartidos en las posiciones 70-74 de la proteína *HLA-DRB1*. Estos residuos son importantes para la unión del péptido y por lo tanto los alelos asociados se unen a péptidos específicos, que a su vez facilita el desarrollo de células T autorreactivas. Estos alelos son ahora conocidos como epítipo compartido, antes mencionados.^{9, 26,28-30}

El 50% del riesgo de presentar AR está relacionado con predisposición genética hereditaria.³

- Inmunológicos.

Dos de los aspectos involucrados en la ruptura de la autotolerancia son el estado de maduración de las CPA y la concentración de autoantígenos.³¹

- Fumar.

Uno de los factores relacionado con el incremento del riesgo para desarrollar AR, es fumar Klareskog et al. en 2006 observaron la relación entre la presencia del alelo *HDRB1*0401* y anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP) en individuos fumadores con AR. El riesgo de desarrollar AR y la presencia de anti-CCP positivos es 20 veces mayor para los pacientes fumadores con este alelo.^{28, 32, 33}

- Infecciones.

Diversas infecciones provocadas por virus, bacterias o ambos aumentan considerablemente la predisposición a padecer la AR. Los agentes infecciosos más estudiados como potenciales causantes de la AR son: el virus *Epstein-Barr (EBV)*, los retrovirus, el parvovirus B19, el virus de la hepatitis C, el *Mycobacterium tuberculosis* y el *Mycoplasma proteus*.³⁴

- Mimetismo molecular.

Si un huésped susceptible adquiere una infección con un patógeno, que posea algún antígeno relacionado estructuralmente a alguna molécula del huésped, puede ocurrir una ruptura de la tolerancia al autoantígeno. La patología autoinmune aparece si la respuesta cruzada antígeno-específica provoca daño tisular.^{35, 36}

El colágeno tipo II (C II) es otro autoantígeno en la AR. Se ha demostrado el mimetismo molecular entre algunas secuencias del colágeno y péptidos encontrados en algunos microorganismos y virus como *Proteus mirabilis*, el herpes virus y el virus causante de la rubéola.³⁷

4.2 Patogenia.

Los linfocitos CD4⁺ T_{H1} y T_{H17}, los linfocitos T activados, las células plasmáticas, células inflamatorias y macrófagos, se han localizado en la sinovial inflamada y en casos graves puede haber folículos linfáticos bien formados con centros germinales (órganos linfáticos terciarios). En el líquido sinovial se han encontrado citocinas como la IL-1, la IL-8, el Factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-6, la IL-7 y el interferón gamma INF- γ .²

Se piensa que las citocinas antes mencionadas reclutan leucocitos y sus productos causan lesión tisular y además activan células sinoviales residentes para que produzcan enzimas proteolíticas como la colagenasa (median la destrucción del cartílago, los ligamentos y los tendones de las

articulaciones). Los linfocitos T colaboradores CD4⁺ pueden iniciar la respuesta autoinmunitaria en la AR mediante la reacción con un artritógeno (microbiano o autoantígeno). Las citocinas que intervienen en la iniciación de la destrucción articular se producen por la activación de linfocitos T y macrófagos locales.^{2,3}

No se conocen la especificidad de los linfocitos T que pueden intervenir en la patogenia de la AR ni la naturaleza del antígeno iniciador.²

Cadena de procesos: (Fig. 18)

- Reconocimiento de un antígeno (propio o exógeno) por parte de los linfocitos T CD4⁺ autorreactivos, si esta interacción ocurre asociada a un microambiente de citocinas pro-inflamatorias se induce en ellos un fenotipo Th1. Estas células producen característicamente IL-2 e interferón- γ .³⁸
- Se activan otros linfocitos T y macrófagos, que a su vez, incrementan la secreción de citocinas mediadoras de la inflamación y la expresión de moléculas de adhesión.³⁸
- Este infiltrado de células en el espacio sinovial forma agregados con macrófagos tisulares, aproximadamente en el 20 % de los pacientes, formando estructuras semejantes a los folículos de los nódulos linfáticos.³⁸
- Los sinoviocitos y los macrófagos al activarse, en respuesta al ambiente inflamatorio aumentan considerablemente la secreción de IL-1 y TNF- α , que son las principales interleucinas promotoras de los efectos nocivos para la articulación.³⁹
- Los fibroblastos presentes en la membrana sinovial en respuesta a las citocinas, secretan moléculas que potencian la

afectación de la articulación como son las metaloproteasas, las prostaglandinas y la IL-8.⁴⁰

- Las metaloproteasas median directamente la erosión de la matriz ósea, las prostaglandinas promueven los procesos inflamatorios, mientras que la IL-8 facilita la quimiotaxis de los neutrófilos y la angiogénesis (generan hipoxia y el aumento de las células presentes en el espacio articular).⁴⁰
- A su vez los macrófagos sinoviales como resultado de la acción de la IL-1 y el TNF- α secretan también IL-8 e IL-15.⁴⁰
- La IL-1 y el TNF- α estimulan a los hepatocitos a producir IL-6, favoreciendo la producción de reactantes de la fase aguda (RFA), que contribuyen a la respuesta inflamatoria. Pueden inducir la diferenciación de células B productoras de autoanticuerpos. También aumentan las concentraciones de las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), las de adhesión vascular (VCAM-1), reteniendo así, a las mediadoras de la inflamación. Pueden inhibir la regeneración ósea por los osteoblastos, inducir mayor reabsorción por los osteoclastos e inhibir la producción de citocinas anti-inflamatorias como la IL-10 y la IL-4.⁴¹⁻⁴³
- Como consecuencia del proceso inflamatorio crónico ocurre la proliferación del tejido sinovial, formando así, un tejido granular denominado pannus, que presenta las características de un tumor multicéntrico local que provoca la erosión del cartílago y del hueso.⁴⁴
- Las quimiocinas ENA-78 (CXCL5), actúan en el desarrollo de AR, es un potente factor quimiotáctico y angiogénico. Se encuentra en

elevadas concentraciones en el suero de pacientes con AR y en el de ratas artríticas.⁴

- Entre los receptores de quimiocinas resalta CCR5, su principal ligando es el polipéptido RANTES (factor quimiotáctico de monocitos y polimorfonucleares). El receptor CCR5 aumenta su expresión cuando de elevan concentraciones de TNF- α .⁴⁶
- En la AR la destrucción ósea se debe al aumento de la actividad de los osteoclastos de las articulaciones. Relacionado a la citocina RANK, el ligando RANK se une a RANK, un miembro de la familia de los receptores del TNF que se encuentra en los precursores de los osteoclastos, por lo tanto induce diferenciación y activación.²
- En la AR, se depositan en las articulaciones complejos antígeno-anticuerpo que contiene fibrinógeno citrulinado, colágeno de tipo II, α -enolasa y vimentina.³

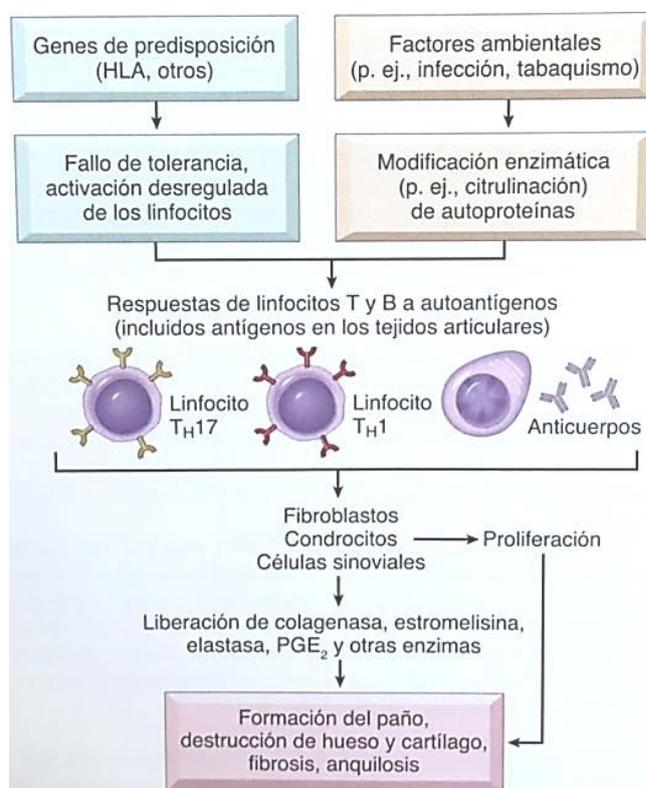


Figura 18.³
Esquema de la patogénesis de AR.

- Linfocitos T.

Producen citocinas que estimulan otras células inflamatorias para causar una lesión tisular. En las articulaciones las más importantes son:

1) Interferón gamma (IFN- γ) procedente de los linfocitos T colaboradores 1, activan a los macrófagos y las células sinoviales residentes.³

2) La Interleucina 7 (IL-7) procedente de los linfocitos T colaboradores 17, atrae neutrófilos y monocitos.³

3) El Factor de necrosis tumoral (TNF) y IL-1 procedentes de los macrófagos, estimulan las células sinoviales residentes para segregar proteasas que destruyen el cartílago hialino. El TNF es la citocina más relacionada con la patogenia de la AR.³

4) Receptor activador del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-KB), ligando (RANKL) expresado por los linfocitos T activados, estimulan la resorción ósea.³

En cualquiera de las respuestas humoral o celular contribuye al desarrollo de sinovitis. Los cambios son causados por anticuerpos contra autoantígenos y por inflamación provocada por citocinas, que son segregadas principalmente por linfocitos T CD4⁺. La sinovial en casos graves contiene centros germinales con folículos secundarios y células plasmáticas que producen anticuerpos, algunos dirigidos contra autoantígenos.^{2, 3}

- Péptidos citrulinados CCP.

Algunos anticuerpos producidos en los órganos linfáticos y en la sinovial son específicos de los péptidos citrulinados (CCP), en estos la arginina se convierte en citrulina después de la traducción.³

La concentración elevada de anti-CCP además de la respuesta de los linfocitos T a las proteínas citrulinadas, contribuyen a que la enfermedad se vuelva crónica. El tabaquismo y algunas infecciones inducen la citulinación de proteínas.^{2, 3}

La citulinación de proteínas propias lleva a la creación de epítomos antigénicos, más la predisposición genética y la pérdida de autotolerancia dan lugar a la respuesta de linfocitos T y de anticuerpos contra proteínas. Si estas proteínas propias modificadas están presentes en las articulaciones, los linfocitos T y anticuerpos atacan. Los linfocitos T_H17 y T_H1 secretan citocinas sinoviales que producen colagenasa y otras enzimas. Esto da la destrucción del cartílago y hueso.²

Los CCP se producen durante la inflamación, algunos factores ambientales pueden favorecer la citulinación de las proteínas.³

- FR.

Aproximadamente el 80% de los pacientes tienen anticuerpos séricos IgM o IgA que se unen a las porciones F_c de su propia IgG. Estos anticuerpos se denominan Factor Reumatoide (FR), los cuales pueden depositarse en las articulaciones en forma de inmunocomplejos.³

La presencia de FR no es constante en AR, también se pueden encontrar los pacientes sin esta enfermedad y por lo tanto su relación con la patogenia es incierto.³

4.3 Cuadro clínico y complicaciones.

La AR se caracteriza por una inflamación sinovial asociada a la destrucción de cartílago y hueso articular con un cuadro morfológico de respuesta inmunitaria local. Se manifiesta como una artritis sistémica que afecta principalmente las articulaciones pequeñas de las manos y de los pies.^{2,3}

En la mitad de los pacientes al inicio es gradual y lenta la evolución. Se presenta como malestar general, cansancio y dolor osteomuscular generalizado. Después de semanas a meses comienza a afectar las articulaciones pequeñas a grandes. Se manifiestan principalmente en las manos y en los pies, posteriormente muñecas, codos y rodillas. Las

articulaciones afectadas se inflaman en las mañanas o después de inactividad se presenta rigidez.³

Los pacientes sufren los mayores daños articulares los primeros 4 a 5 años, el 20% tiene remisión parcial o total pero después reaparecen y afectan articulaciones que aún no estaban afectadas. En la AR también se inflaman ligamentos, tendones y en ocasiones músculos esqueléticos cercanos. Esto puede producir desviación radial de la muñeca y dedos, lo cual puede llevar a limitación del movimiento. (Fig.19,20) Radiográficamente se puede observar derrames articulares, osteopenia yuxtaarticular, erosiones y pinzamiento del espacio articular o pérdida del cartílago articular. (Fig. 21,22) La sinovial se vuelve edematosa, engrosada e hiperplásica, con transformación de su contorno liso en uno cubierto de vellosidades frágiles y bulbosas.³ (fig.23, 24)



Figura 19. Deformidad articular bilateral.
Fuente: Dra. Ana Karen Romero, Dra. Virginia Pascual.



Figura 20. 3 nódulos del primer dedo de la mano derecha.
Fuente: Dra. Ana Karen Romero, Dra. Virginia Pascual.



Figura 21. Radiografía AP de manos bilateral.
Fuente: Dra. Ana Karen Romero, Dra. Virginia Pascual.

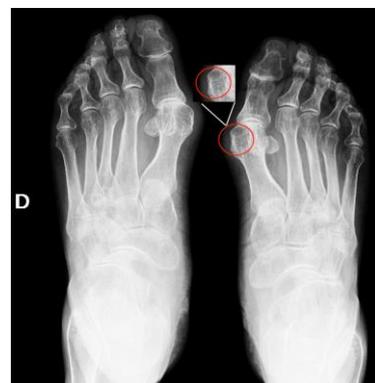
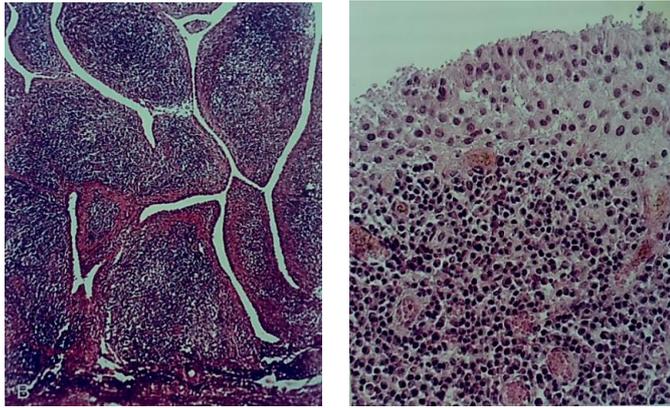


Figura 22. Radiografía AP de pies bilateral.
Fuente: Dra. Ana Karen Romero, Dra. Virginia Pascual.



Figuras 23,24. Hiperplasia de las células sinoviales y proliferación de estas. Infiltrado inflamatorio.³

Los cambios en los tejidos producen un paño sinovial (pannus): Es una masa de sinovial edematosa, células inflamatorias, tejido de granulación y fibroblastos que crecen en el cartílago articular que erosionan. El paño sinovial se extiende entre los huesos yuxtapuestos y produce una anquilosis fibrosa, posteriormente se osifica y produce fusión de los huesos.³ (Fig. 25)

La formación del pannus es el determinante de la aparición de la erosión ósea, ocurre una desorganización del espacio inter-articular y la destrucción de la articulación. Este tejido de granulación se comporta de forma similar a un tumor multicéntrico e invasivo.⁴⁷

Cuando la AR avanza hay destrucción del cartílago articular y esto puede provocar anquilosis de las articulaciones.³ (Fig.26)

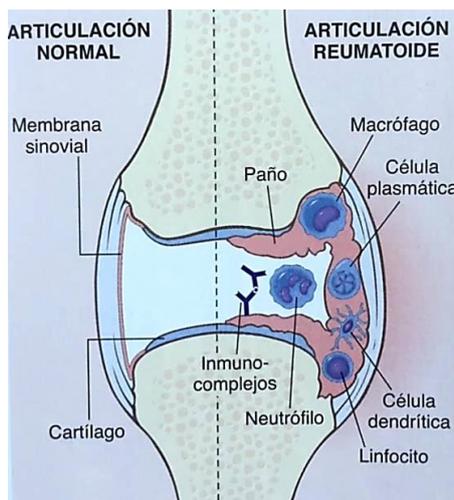


Figura 25.³
Formación del pannus.

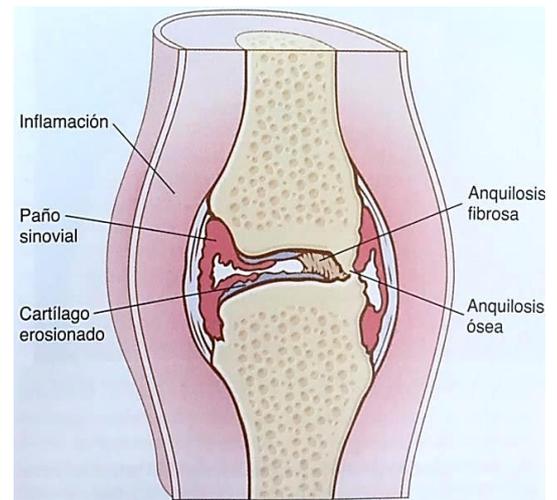


Figura 26.³
Paño sinovial y anquilosis ósea.

4.3.1 Manifestaciones extraarticulares.

- Nódulos subcutáneos reumatoides.

Son las lesiones cutáneas más frecuentes (se presentan en un 7% en pacientes con AR en etapa temprana y un 30% de pacientes lo desarrollan en una etapa tardía de la enfermedad.); son firmes, indoloros a la palpación y redondos a ovals. Clínicamente se observan como abultamientos en los codos, el dorso de las manos y pies, y en ocasiones en el interior del organismo (Fig. 27). Microscópicamente se observan granulomas necrosantes con una zona central de necrosis fibrinoide rodeada de un halo prominente de macrófagos activados, linfocitos y células plasmáticas (Fig. 28). Se presentan aproximadamente en el 25% de los pacientes; principalmente en las zonas de presión como la región cubital del antebrazo, los codos, el occipucio y la región lumbosacra. También pueden localizarse en pulmones, el bazo, el pericardio, el miocardio, las válvulas cardíacas, la aorta y otras víseras.^{3, 14-16, 28, 48}



Fig. 27⁴⁹
Nódulo reumatoide en codo.

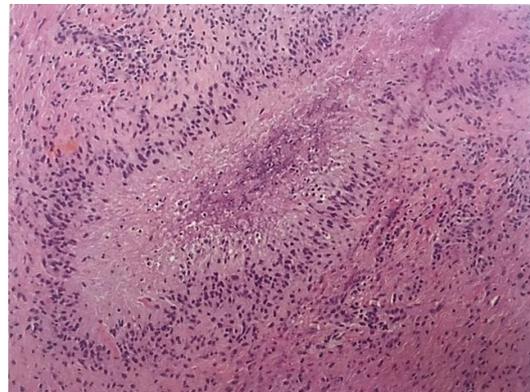


Fig. 28³
Corte histológica de nódulo reumatoide.

- Quiste de Baker.

En la región posterior de la rodilla y debido al aumento de la presión intraarticular produce una hernia sinovial.³

- Amiloidosis sistémica.

La amiloidosis se caracteriza por el depósito de una sustancia amorfa (amiloide) en los espacios extracelulares de algunos órganos y tejidos, estos con el tiempo van alterando su función y estructura, se presenta en el 5- 10% de los pacientes. En determinados órganos ocasiona problemas funcionales específicos: en la afectación renal se detecta proteinuria progresiva, microhematuria o disminución severa de la función; los depósitos gastrointestinales ocasionan sangrado o cuadros con baja absorción; la localización en los vasos pequeños puede causar neuropatía o eventos isquémicos y una disfunción restrictiva cardíaca o alteraciones de la conducción (por depósitos de amiloide en el miocardio o el pericardio).^{3, 50}

La forma más frecuente, es la secundaria, cuyos depósitos contienen la proteína AA, que se relaciona con procesos infecciosos e inflamatorios crónicos, como la AR. En un estudio realizado en 121 pacientes con AR a los que se le realizó aspirado de grasa abdominal, se demostró una prevalencia de depósitos de amiloide hasta en un 29%, existiendo relación con la mayor duración de la enfermedad y la instauración de tratamiento con inmunomoduladores. En la mayoría de los pacientes la amiloidosis es asintomática.⁵⁰

La forma más sencilla de confirmar el diagnóstico es a través de biopsia de grasa subcutánea abdominal, gingival o rectal. En la histopatología la tinción de rojo Congo y la birrefringencia amarilla y verde bajo la luz de microscopía polarizada.⁵⁰

No existe un tratamiento específico que disuelva los depósitos de amiloide y evite que se acumulen en los tejidos, pero además del tratamiento sintomático, es necesario el control estricto de la actividad del proceso inflamatorio reumático. La terapia anti-TNF α ha sido utilizada en pacientes con artritis inflamatoria y amiloidosis secundaria. Ha resultado eficaz el uso de la azatioprina, el metotrexato, la ciclofosfamida, el clorambucilo y la colchicina.⁵⁰

- Infección.

Por medicamentos oportunistas en los pacientes que siguen a largo plazo con antagonistas del TNF o con otros fármacos inmunosupresores.³

- El Síndrome de Sjögren.

Se agrupa una serie de afecciones que produce la AR (puede ser una patología independiente), entre las que se encuentran la atrofia e inflamación de las glándulas salivales, lagrimales, de las que producen los jugos digestivos y el flujo vaginal.⁴⁸

- La vasculitis reumatoide.

Inflamación de los vasos sanguíneos, es una complicación poco frecuente de la AR, potencialmente mortal, que puede afectar diferentes sistemas, como el nervioso y el circulatorio. Provoca apoplejías, neuropatías sensoriales, ataques cardíacos, pericarditis y miocarditis; las dos últimas pueden generar una insuficiencia cardíaca congestiva (dificultades respiratorias y acumulación de fluido en el pulmón). La vasculitis leucocitoclástica produce púrpura, úlceras cutáneas e infartos del lecho ungueal. Puede haber cambios oculares como la uveítis y queratoconjuntivitis.^{3, 48}

- Fibrosis del tejido pulmonar.

Conduce a dificultades respiratorias, el 20 % de los pacientes con AR lo padecen.⁴⁸

- Infarto cardiaco.

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen una mayor prevalencia de los factores de riesgo tradicionales y tienen un 68% más de riesgo de desarrollar que la población general.⁵¹

- Alteraciones psicológicas.

La AR afecta al individuo a nivel cognitivo, emocional y cambio de comportamiento desde el momento en que recibe el diagnóstico. Se ve asociado a la pérdida de un gran número de funciones de la vida diaria, que afectan el desplazamiento, el cuidado personal, el trabajo y otras actividades básicas, alterando la independencia económica y los roles sociales de la persona, hasta los factores psicoemocionales (González, 2004; Isik, Koca, Ozturk & Mermi, 2007).⁵²

Las personas con AR experimentan una serie de emociones negativas ante la discapacidad creada por la enfermedad (Cadena, Cadavid, Ocampo, Vélez & Anaya, 2002; Smith & Zautra, 2002). La depresión/desesperanza, la ansiedad son las alteraciones más comunes (Azad, Gondal & Abbas, 2009; Hommel, Wagner, Chaney, White & Mullins, 2004) el estrés (Straub & Kalden, 2009) y los trastornos del sueño (Buenaver & Smith, 2007).⁵²

Se necesita de apoyo social, ya que este reduce la tendencia a padecer enfermedades, favorece la recuperación cuando se tiene alguna enfermedad, reduce el riesgo de mortalidad en enfermedades crónicas, favorece la adherencia a los tratamientos médicos y favorece en los procesos cognitivos a medida que se avanza en edad (Gómez, Pérez & Vila, 2001).⁵²

4.4 Criterios de clasificación para detectar AR.

Para determinar el diagnóstico de una enfermedad reumática, se basan en los criterios de unanimidad de diagnóstico establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (CAR) revisados en 1987, basándose en características clínicas, donde hay daño tisular previo. En 2010 fueron publicados nuevos criterios de clasificación para AR junto con la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) y el CAR para poder determinar la enfermedad de forma temprana y mejorar los criterios ^{25,53-57}

Los nuevos criterios de clasificación de AR se aplican a una población:

- Presentar al menos una articulación con sinovitis clínica y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.⁴⁹
- Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 1 y que considera la distribución de la afectación articular, serología del FR y/o anti-CCP, aumento de los RFA y la duración igual o superior a semanas. Estos criterios que también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR evolucionada siempre que:
 - Tengan erosiones típicas de AR. ⁴⁹
 - Presenten una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los criterios mencionados.⁵⁵

Los criterios de 1987 se pueden aplicar a cualquier individuo, los criterios del 2010 están diseñados para ser aplicados exclusivamente a pacientes con artritis indiferenciada que no pueda ser justificada por otras causas. ⁴⁹ Los nódulos reumatoides dejan de formar parte de los criterios ya que se consideraron como una expresión tardía de la enfermedad y estos nuevos

criterios están destinados al diagnóstico precoz de esta. Otra diferencia con los criterios del 2010 es la valoración de los marcadores serológicos de AR y de los RFA. En cuanto a los factores serológicos, además de presenciar el FR, valora por primera vez la presencia de los anti-CCP. También introducen los reactantes de fase aguda, velocidad de sedimentación globular y Proteína C Reactiva (PCR). Los cambios radiológicos también cambian ya que se consideraban las lesiones típicas de AR como uno o más de los criterios que se deben considerar a la hora de realizar la clasificación (1987), en los criterios del 2010, las lesiones radiológicas típicas de la AR no se incluyen en el sistema de puntuación, sino que el hecho de presentar lesiones típicas de AR hacen que el paciente sea diagnosticado directamente como afectado de esta enfermedad.⁵⁵ (Tabla 1)

Afección articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	2
10 articulaciones afectadas	35
Serología	
FR y/o anti CPP negativos	0
FR y/o anti CPP positivos bajos	2
FR y/o anti CPP positivos altos	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
>/- 6 semanas	1

Tabla 1 ⁴⁹

4.5 Pruebas y exámenes de diagnóstico.

El diagnóstico se basa principalmente en:

- Hallazgos radiográficos.³
- Líquido sinovial turbio, pero estéril con poca viscosidad, formación defectuosa del coágulo de mucina y neutrófilos con inclusiones.³
- Combinación de FR y anti-CCP 80% de los pacientes.^{2,3}
- Criterios para detectar AR (mencionados en el capítulo anterior).
- Biomarcadores.
 - Factor reumatoide.

El único biomarcador incluido en el CAR en 1987 es el factor reumatoide (FR), es una inmunoglobulina de varios isotipos (IgM, IgG o IgA) dirigida contra distintos epítomos. El FR posee una gran sensibilidad para el diagnóstico de AR (de un 65% a 85%), pero tiene baja especificidad (50% a 80%) ya que puede detectarse en otros trastornos inflamatorios agudos y crónicos de tipo autoinmune o infeccioso, incluso en personas sanas.^{53, 54, 58-60}

- Anticuerpos anti-CCP.

Los auto-anticuerpos de AR reconocen péptidos que contienen residuos de citrulina y actualmente se utilizan como herramienta para el diagnóstico de AR. Schellekens estudio mediante la técnica de ELISA, los fragmentos citrulinados de la filagrina, obteniendo en sus ensayos una sensibilidad de 76% con una especificidad para AR de 96%. En otros estudios los anti-CCP han resultado tener una especificidad de 98-99% como marcadores serológicos para AR y una sensibilidad de 80%.^{11, 32, 53-55, 58, 60-67}

- Anti-AR33, P68, anti-calpastatina, anti-factor perinuclear (AFP) y anti-queratina (AKA).

Auto-anticuerpos como anti-AR33 tienen baja especificidad ya que se encuentran en aproximadamente un tercio de pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado y otras enfermedades del tejido conectivo, los anticalpastatina no son muy específicos, los AFP y AKA son muy específicos para AR pero poseen una sensibilidad de casi 50%. En 1995, Sebbag demostró que los AFP y los AKA portaban el mismo determinante antigénico, correspondiente a una proteína conocida como filagrina, proponiendo el nombre de anticuerpos anti-filagrina (AFA).^{33, 53, 60,68}

- Resonancia magnética

Se utiliza la radiología de las manos y pies para medir la progresión de las lesiones estructurales en la AR, la radiología convencional solo permite valorar la alteración ósea y el cartílago articular.⁶⁹

La resonancia magnética de las manos (RMm) presenta ventajas respecto a la convencional ya que también permite evaluar la membrana sinovial, las estructuras tendinoligamentosas y los tejidos blandos adyacentes (son las estructuras que se afectan al inicio de la enfermedad). Se ha demostrado que la RMm es más eficaz en la detección precoz de erosiones y en la predicción del daño óseo, esto permite un rápido diagnóstico, dar un tratamiento adecuado y mejorar el pronóstico de los pacientes. No se utiliza en todos los pacientes con AR debido al elevado costo, baja disponibilidad e incomodidad para el paciente.⁶⁹

Cuando se administra de contraste paramagnético intravenoso, se permite diferenciar la hipertrofia sinovial de la sinovitis. El contraste utilizado regularmente es el gadolinio o la sal dimegluminica de ácido gadopentético (Gd-DTPA).⁶⁹

- Diagnóstico.

En los casos de sinovitis, la elevación de la proteína C reactiva (PCR) y/o la seropositividad del factor reumatoide (FR) han demostrado una posible artritis subclínica.⁷⁰

La combinación de marcadores biológicos positivos como los anticuerpos citrulinados o el FR, junto con parámetros de RMm (sinovitis simétrica, edema óseo, erosión), presenta una sensibilidad y una especificidad para el diagnóstico de AR precoz del 82,5 y el 84,8% respectivamente.⁷¹

Las radiografías convencionales han demostrado que las erosiones en la AR se localizan regularmente en la articulación radiocarpiana (estiloides radial, cubital) y en el lado radial de la segunda y la tercera articulación, carece de sensibilidad para el estudio del carpo en fases precoces. La RMm permite todo lo anterior y evaluar de forma más precisa las erosiones en el carpo; los huesos grande, piramidal y el semilunar (principalmente afectados desde el inicio de la enfermedad).⁷²⁻⁷⁴

La prevalencia de la alteración tendinosa en la AR puede ser la primera y única manifestación de la enfermedad. La cuantificación por RMm de la afección tendinosa al inicio de la AR puede ayudar a predecir la posterior rotura tendinosa en periodos de seguimiento de hasta 6 años.^{72, 75,76}

- Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (RAMRIS).

Registros de Imagenes de Resonancia Magnetica en Artritis Reumatoide. Se puede utilizar la RMm para cuantificar las lesiones inflamatorias: sinovitis articular, peritendinosa, tendinosis, edema óseo. Actualmente el comité de expertos en AR del consenso OMERACT propuso unas recomendaciones generales de la RMm para la realización y la lectura estandarizada de las principales alteraciones evidenciadas en la AR.

Mediante el sistema de puntuación RAMRIS propuesto por OMERACT, es posible la evaluación semicuantitativa de las erosiones, el edema óseo y la sinovitis en la AR y se está desarrollado un atlas que facilita su interpretación y lectura.⁷⁷⁻⁸² (Tabla 2)

	DEFINICIÓN	ÁREAS ANATOMICAS	PUNTUACIÓN/TOTAL
Sinovitis	Área del compartimiento sinovial	2°- 5° MCF, radio cubital distal, radiocarpiana e intercarpiana	Puntuación: 0 a 3, tercios del volumen máximo estimado de sinovial que capta contraste. Total 0-21
Edema óseo	Lesión del hueso trabecular mal delimitada	Cabezas de 2°- 5° MCP, base de 1F, los 8 huesos del carpo, base del 1° al 5° MCP, radio y cubito distal	Puntuación: 0-3 *0: sin edema óseo *1: edema que ocupa un 1-33% del volumen óseo *2: edema que ocupa 34-66% del hueso *3: edema que ocupa un 67-100% del hueso total. Total 0-69
Erosión	Lesión bien delimitada de localización yuxta-articular	Cabezas de 2°- 5° MCP, base del 1F, los 8 huesos del carpo	Puntuación: 0-10 (% de volumen que ocupan la erosión en el hueso). *0: sin erosión *1: erosión que ocupa el 1-10% del hueso *2: erosión que ocupa el 11-20% del hueso. Total: 0-230

Tabla 2

4.6 Tratamiento.

Actualmente, no existe un medicamento específico para la cura de la AR. Los tratamientos tradicionales se utilizan principalmente para disminuir el dolor y la inflamación de las articulaciones.

- Medicamentos tradicionales.

Los medicamentos para la AR se agrupan en varios niveles. En el primero están incluidos los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (ANEs) como la aspirina, ibuprofeno, piroxicam, naproxeno, ketoprofeno, indometacina, ketorolaco y nimesulide que actúan inhibiendo la inflamación y el dolor de las articulaciones, pero simultáneamente pueden lesionar el estómago (por ser COX-1). Para pacientes que presenten gastritis, úlcera gástrica o riesgo de padecer sangramiento estomacal se recomienda el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 como el celecoxib, el rofecoxib, el valdecoxib y el lumiracoxib.⁸³

El segundo nivel agrupa a las drogas modificadoras de las enfermedades reumáticas (DMARDs). Estas no disminuyen el dolor ni moderan la inflamación, pero a largo plazo disminuyen la actividad y severidad de la enfermedad. A este grupo pertenecen el metotrexato, la leflunomida, antimaláricos como cloroquina e hidroxicloroquina, las sales de oro, la D-penicilamina, la sulfasalazina y la ciclosporina.⁸⁴

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) que tienen un potencial uso como fármacos personalizados en función del perfil genético del paciente con AR son el metotrexato (MTX), la sulfasalazina (SSZ) y la azatioprina (AZT).⁸⁵

- Metotrexato.

Es la droga de primera elección para el tratamiento de la AR por su efectividad; cuando tiene reacciones adversas, como náuseas, pérdida de apetito, diarrea, dolor de estómago etc., se debe sustituir el tratamiento por otro fármaco. Se recomienda su uso desde las etapas iniciales de la AR.⁸⁴

Su principal efecto farmacológico es el antagonismo del folato. El MTX entra en la célula a través del RFC (reduced folate carrier, "transportador de folato reducido") y se convierte intracelularmente en poliglutamatos de MTX, lo que favorece la retención intracelular de MTX al promover la inhibición de la síntesis de purinas así como la formación de adenosina. El MTX inhibe directamente varias enzimas, como la dihidrofolato reductasa, la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido (AICAR), la transformilasa (ATIC) o la timidilato sintasa (TYMS). El MTX inhibe directamente, la metileno tetrahidiofolato reductasa (MTHFR), su grado de expresión puede contribuir a incrementar los efectos del MTX.⁸⁵

- Sulfasalazina.

La SSZ es un FAME utilizado para el tratamiento de la AR. Su uso está limitado debido a sus efectos adversos. Después de la ingestión oral, bacterias intestinales en 5-amino ácido salicílico y sulfapiridina escinden la SSZ y la sulfasalazina se metaboliza en el hígado por acetilación.^{86, 87}

- Azatioprina.

La AZT es un medicamento utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, en enfermedades reumáticas y el rechazo de órganos trasplantados. La AZT no se usa frecuentemente en el tratamiento de la AR (en parte por la toxicidad de otros FAME).⁸⁵

- Terapia biológica.

A través de la terapia biológica se han intentado bloquear selectivamente elementos claves en la patogenia de la enfermedad.⁸⁸

Las terapias biológicas de última generación más comunes son el Infliximab y el Etanercept, fármacos anti-TNF α y la Anankira un antagonista de la IL-1, ambas citocinas involucradas en la patogenia de la AR. Se ha demostrado que alrededor del 40% de los pacientes no responden a estos tratamientos y que debido a la inhibición inespecífica de diferentes elementos del sistema inmune, los pacientes presentan una elevada predisposición a padecer infecciones y en ocasiones resultan letales.⁸

- Etanercept.

El etanercept es eficaz para el tratamiento de la AR en monoterapia y en combinación con MTX. El avance de la degeneración de la articulación disminuye significativamente cuando este fármaco se suministra durante más de 2 años. El tratamiento con etanercept es mejor que la monoterapia con MTX. Se ha relacionado con infecciones oportunistas, tuberculosis, insuficiencia cardíaca, enfermedades desmielinizantes y linfoma en algunos pacientes. El riesgo incrementa si el paciente ingiere corticoides u otros agentes inmunosupresores.^{8,89}

- Anakinra.

La anakinra es una forma recombinante de IL-1RA humano que actúa como un antagonista de la actividad biológica de la IL-1 por inhibición competitiva, y se une al receptor de la membrana celular de la IL-1 y bloquea la señalización celular.⁸⁵

Es eficaz en pacientes con AR en monoterapia y también combinado con MTX, etanercept y otros FAME. Se relaciona con el desarrollo de infecciones oportunistas, neumonías e infecciones cutáneas.^{90,91}

- Terapia anti-citocinas.

Se utilizan agentes terapéuticos de origen biológico, que bloquean la acción de las distintas citocinas involucradas en la iniciación y el estado crónico de la respuesta inflamatoria en la AR, con el objetivo de que su uso retarde o detenga la progresión de la enfermedad. En condiciones normales, existe un equilibrio entre las interleucinas inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18 e IFN- γ) y las anti-inflamatorias (IL-4, IL-11, IL-13 y antagonistas de la IL-1 o del TNF- α). En la AR, predominan las citocinas inflamatorias.⁹²

- Inhibidores del TNF- α .

El TNF- α es producido por los macrófagos en respuesta a los lipolisacáridos o señales de peligro de origen biológico. Cuando se ha liberado, se une a receptores específicos. Existen dos tipos de receptores para el TNF- α , el de tipo I que media la mayoría de los efectos biológicos y el de tipo II, estos receptores se encuentran presentes en casi todas las poblaciones celulares.⁹³

Existen tres medicamentos bloqueadores de la actividad del TNF- α , el Infliximab, el Adalimumab y el Etanercept, aprobados por la FDA para el tratamiento de la AR.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal (AcM) quimérico, se une con gran afinidad y especificidad al TNF- α soluble y al que se encuentra en membrana, impide que esta citocina ejerza sus efectos sobre las células blanco.⁹⁴

Adalimumab es el primer AcM completamente humanizado para el tratamiento de la AR moderada o severa, refractaria al tratamiento con DMARDs. Presenta una gran selectividad y eficacia clínica en monoterapia y en terapia combinada con metotrexato.⁹⁵

Etanercept es una proteína humana de fusión que contiene dos cadenas monoméricas, idénticas de la porción soluble del receptor tipo II para el TNF- α , unidas a la porción Fc de la IgG1 humana. El Etanercept, al unirse al TNF- α , lo inactiva biológicamente, y por lo tanto da beneficio terapéutico en los pacientes con AR.^{96, 97}

Los pacientes tratados con estos fármacos presentan una depresión inespecífica del sistema inmune, por lo que se vuelven extremadamente susceptibles a adquirir infecciones oportunistas y aproximadamente el 40% de estos son resistentes a esta terapia.⁹⁸

- Anti-interleucina 1.

Se ha investigado que la IL-1 podría tener mayor relación con la afección en la AR que el TNF α en la erosión del cartílago articular en pacientes con AR.⁹⁹

El único inhibidor de la IL-1 aprobado por la FDA para el tratamiento de la AR es el Anakinra®, un antagonista del receptor de la IL-1. Actualmente está indicado en pacientes que no responden a agentes anti-TNF α . La FDA no recomienda el uso de Anakinra en asociación con los bloqueadores del TNF α para el tratamiento de la AR.¹⁰⁰

- Anti-receptor de IL-6.

La IL-6 regula la respuesta inmune, la promoción de la hematopoyesis y la activación de los osteoclastos en presencia de su receptor soluble.¹⁰¹

Se han detectado concentraciones elevadas de IL-6 en el suero y en el fluido sinovial de pacientes con AR. Esta citocina es importante en la patogénesis de la enfermedad al inducir la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV).¹⁰²

El empleo de un AcM humanizado anti-receptor de IL-6 denominado MRA (Atalizumab®) permite reducir las concentraciones séricas de FCEV y de la proteína C en pacientes con AR, lo cual favorece la disminución de los signos clínicos y síntomas de la AR.^{103, 104}

- Depleción de linfocitos B.

El más utilizado es el Rituximab. Las células B asociadas a la membrana sinovial de las articulaciones de los pacientes con AR pueden secretar citocinas pro-inflamatorias como el TNF- α y quimiocinas, además de producir el FR. El Rituximab es un AcM quimérico anti-CD20, producido mediante ingeniería genética.¹⁰⁵

Pacientes con AR tratados con Rituximab mostraron una rápida mejoría de la sinovitis y disminución de las concentraciones de FR.¹⁰⁶

- Inhibidores de metaloproteasas.

Las metaloproteasas de la matriz (MMP) son enzimas remodeladoras de tejido que son activadas durante una respuesta inflamatoria. Las MMPs constituyen una familia de 14 enzimas dependientes de zinc, que además degradan los componentes proteicos de la matriz extracelular.¹⁰⁷

Existe un inhibidor de metaloproteasas de amplio espectro llamado Paxceed. Tiene propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, es efectivo en estudios preclínicos y clínicos en fase I para el tratamiento de la AR, incluso previno la erosión articular más eficientemente que el metotrexato y bloqueó diversos mecanismos involucrados en la progresión de la AR.¹⁰⁸

- Bloqueadores de moléculas de adhesión Anti-CCR2.

El MLN-1202 es un anticuerpo monoclonal humanizado, bloqueador del receptor CCR2 para quimiocinas. Este receptor se encuentra en

monocitos y en ciertos tipos de células T y se conoce que una quimiocinas que promueven la migración de estos linajes celulares al afectado.¹⁰⁹

- Anti-integrina alfa-4.

La integrina alfa-4 es una molécula de adhesión que actúa promoviendo la quimiotaxis de células del flujo sanguíneo al sitio de la inflamación. El AcM humanizado natalizumab es un inhibidor específico de esta molécula de adhesión, se probó en un estudio clínico con el fin de evaluar su efecto terapéutico, también evalúa en el tratamiento de la esclerosis múltiple y de la enfermedad de Crohn.¹¹⁰

- Bloqueo de la síntesis de VCAM-1.

AGIX-4207® es un nuevo compuesto antioxidante derivado del probucol. Inhibe la expresión de genes que codifican para moléculas de adhesión como VCAM-1, cuya expresión es inducida por el TNF- α . Este producto podría reducir los efectos pro-inflamatorios del TNF- α sin provocar un efecto inmunosupresor generalizado.¹¹¹

- Inhibición de la coestimulación.

La CTLA4-Ig (Abatacept®) interactúa con el CD80 y el CD86 de las CPA, bloqueando las señales coestimuladoras a través del CD28 (esto impide la activación de los linfocitos T). En un ensayo clínico fase II, a doble ciegas y con placebo, se demostró la seguridad de este fármaco y se comprobó que los pacientes tratados con el mismo manifestaron una mejoría de los signos clínicos de la enfermedad.¹¹²

5. *Porphyromonas gingivalis*.

Las especies del género *Porphyromonas* son:

1. *Porphyromonas cangingivalis*.
2. *Porphyromonas canoris*.
3. *Porphyromonas cansulci*.
4. *Porphyromonas catoniae*.
5. *Porphyromonas circumdentaria*.
6. *Porphyromonas crevioricanis*.
7. *Porphyromonas endodontalis*.
8. *Porphyromonas gingivalis*.
9. *Porphyromonas gingivicanis*.
10. *Porphyromonas levii*.
11. *Porphyromonas macacae*.

Todos se han encontrado asociados con humanos y / o animales. Estas especies se han aislado de las cavidades orales de los seres humanos, perros, gatos, y primates. ^{113, 114}

Las especies del género de interés en patología humana son:

- *P. asaccharolytica*: Relacionada con patología extraoral, forma parte de la microbiota normal del colon y la vagina. ¹¹³
- *P. gingivalis*, *P. endodontalis* y *P. catoniae*: Tienen como hábitat natural la cavidad oral y en ocasiones producen procesos patológicos extraorales. Los principales productos finales de fermentación son n-butirato, propionato y acetato, estos productos finales representan gran parte del mal olor asociado con las infecciones orales. También se producen pequeñas cantidades de iso-valerato de iso-butirato, succinato y fenilacetato. ^{113, 114}

Porphyromonas gingivalis.

La bacteria *Porphyromonas gingivalis* es un cocobacilo Gram- negativo, anaerobio obligado, inmóvil y asacarolítico.¹¹⁴

Al ser anaerobio obligado, puede soportar cantidades significativas de oxígeno (Kesavalu et al.). Por lo tanto, *P. gingivalis* no puede crecer en un ambiente aeróbico pero puede tolerar altos niveles de oxígeno disuelto, siempre y cuando posea las enzimas necesarias para la desintoxicación de radicales de oxígeno. Estas enzimas, superóxido dismutasa, peroxidasa y catalasa, son capaces de proporcionar esta protección.¹¹⁴

Es una bacteria periodontopatógena, localizada principalmente en el surco gingival y de forma específica cuando hay lesiones periodontales avanzadas; pero puede encontrarse en el dorso de la lengua, amígdalas y saliva. Es considerado un patógeno exógeno ausente en individuos sanos, presente en: gingivitis, pulpitis, abscesos periodontales y periapicales, etc. Su principal acción es la destrucción de los tejidos periodontales y la progresión de algunos tipos de periodontitis.¹¹³

Los medios de cultivo deben incluir vitamina K y hemina o sangre (por su dependencia del hierro), regularmente de carnero lacada. Para hacer los medios selectivos se añaden antibióticos no activos sobre *P. gingivalis*; como la kanamicina, tobramicina, ácido nalidíxico, colistina o bacitracina. Las colonias son inicialmente de color blanco a color crema. Con el tiempo (4-8 días), se oscurecen del borde hacia el centro y una de color rojo oscuro a negro. Las especies producen un gran número de enzimas, proteínas y productos finales, que son activos contra un amplio espectro de proteínas y defensas del hospedero.^{113,114}

La mayor parte de la actividad enzimática es debido a la producción de proteinasas de cisteína. Metabólicamente, la capacidad de *P. gingivalis* para secretar estas proteinasas de cisteína en el hospedero, les proporcionan ventajas para su supervivencia y crecimiento, incluyendo la

capacidad de utilizar grandes proteínas del hospedero para su crecimiento y el metabolismo. ¹¹⁴

Para encontrar la relación de *P. gingivalis* con hemina, se estudiaron cinco cepas, por su capacidad para lisar las células rojas de la sangre, y las cinco cepas producen una "hemolisina funcional" asociado con el exterior de la membrana. La concentración de la hemolisina en las vesículas puede proporcionar un mecanismo de la bacteria para actuar en la bolsa periodontal y atacar los glóbulos rojos durante períodos de enfermedad activa. ¹¹⁵

5.1 Factores de virulencia.

Los factores de virulencia son moléculas que dan lugar a la creación y mantenimiento de una especie asociada con o dentro de un hospedero.

¹¹⁴

1. Primero se deben romper las barreras de protección de los tejidos, luego evadir la acción constante de los cilios o los movimientos de fluidos de las células del hospedero. ¹¹⁴
2. Para ejercer los factores de virulencia, la bacteria debe encontrar un nicho ecológico adecuado dentro del hospedero (o sitio de la actividad), adherirse, consolidarse, crecer y finalmente multiplicarse. ¹¹⁴
3. La colonización de los tejidos del hospedero se lleva a cabo por una variedad de factores de virulencia; incluyendo las fimbrias, ácidos lipoteicoico, lipopolisacáridos, exopolisacáridos, proteínas de membrana externa y vesículas de la membrana externa. ¹¹⁴
4. Posterior a esto, los factores de virulencia funcionan para proteger el establecimiento de la bacteria de las defensas del hospedero (inmunoglobulinas y componentes del

complemento), “imitan” a los tejidos y se vuelven inmunológicamente "transparentes". ¹¹⁴

5. Al mismo tiempo la bacteria produce una variedad de enzimas que son esenciales para proporcionar los nutrientes para el metabolismo bacteriano o para destruir las moléculas de defensa del hospedero. ¹¹⁴
6. El antígeno O del lipopolisacárido (en las bacterias Gram-negativas) así como el polisacárido capsular, tienen la función de proteger a la bacteria de ser fagocitados, al permitir la fijación del complemento en sitios distantes del nicho donde se colonizo y son por lo tanto resistentes a la efectos líticos letales de proteínas. ¹¹⁴

5.1.1 Cápsula.

La cápsula de *P. gingivalis* es polisacárida, permite la subdivisión de la especie en seis serotipos, ha sido considerada un factor importante de virulencia antifagocítica por su efecto antiopsónico, a la mayor hidrofiliidad de las cepas y su disminución de la capacidad para activar la vía alternativa del complemento. Los investigadores examinan este factor en varias cepas por medio de microscopio electrónico. ^{113, 114, 116-126} (Fig. 29)



Figura 29. ¹¹⁴
Cápsula de *P. gingivalis*
observada en microscopio
electrónico.

1. Schiffer et. al. demostraron que el polisacárido O antigénico es responsable de activar la vía alternativa la ruta del complemento y no la cápsula. Plantearon la hipótesis de que la cápsula gruesa funciona para cubrir físicamente el lipopolisacárido, y por lo tanto la cascada del complemento no podría ser activada. ¹²⁷
2. Sundqvist et al. informaron que sólo dos de la nueve cepas de *P. gingivalis* fueron altamente invasivas en un modelo de ratón. Por lo tanto, la presencia de una cápsula no asegura que tenga resistencia fagocítica. ¹²³

También se encontró que la cápsula puede interferir entre la unión de *P. gingivalis* y las células epiteliales gingivales, además el antígeno de la cápsula es un componente muy útil de la superficie de la célula proporcionando protección de las defensas del hospedero. ¹²⁸

5.1.2 Envoltura celular.

Debido a sus múltiples capas, se conoce comúnmente como la envoltura celular; consiste en la membrana citoplasmática interna, una capa delgada de peptidoglicano, unido a la membrana externa asimétrica. Las proteínas de transporte conectan a la membrana externa y al peptidoglicano, estas proporcionan la integridad estructural a la envoltura celular. Las porinas proporcionan un mecanismo de transporte para el movimiento dentro y fuera de la célula. ^{113,114} (Fig. 30)

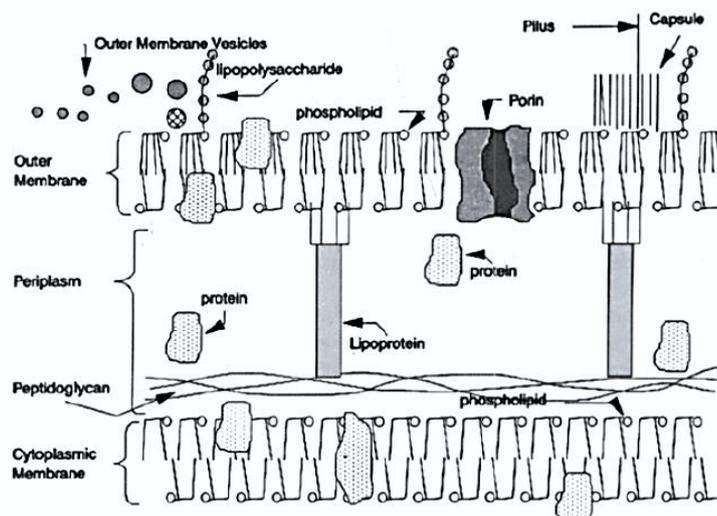


Figura 30. ¹¹⁴
Envoltura celular de bacteria gram- negativa.

En la mayoría de bacterias gram-negativas, la superficie de la membrana externa está cubierta por numerosos fimbrias cortas y delgadas, por flagelos largos y gruesos. Los lipopolisacáridos y hemaglutinantes están asociados íntimamente con el exterior. Tiene al menos 20 proteínas importantes, funcionan como adhesinas que participan en fenómenos de adhesión y coagregación bacteriana y, por tanto, en la colonización de células epiteliales, colonización de fibroblastos, colonización de células óseas y en la formación y mantenimiento de la placa subgingival. ^{113, 114}

5.1.3 Lipopolisacárido.

La membrana externa de las bacterias gram-negativas se une al peptidoglucano y se fija a ella por lipoproteínas, sus principales azúcares son ramnosa, manosa, galactosa y glucosa. Estas lipoproteínas se adhieren covalente y no covalentemente a proteínas dentro de *P. gingivalis* y a la membrana externa por sus restos lipídicos. La membrana externa de las bacterias gram-negativas es asimétrica debido a esto. ¹²⁹⁻¹³³ (Fig. 30)

El lipopolisacárido es una muy molécula grande, anfipática; el extremo hidrófilo (es el polisacárido o antígeno O- específico) se encuentra expuesto al exterior de la superficie de la membrana externa, y la región del núcleo, se conecta del antígeno O al extremo hidrófobo (es la molécula o lípido A). ¹¹⁴(Fig. 30)

El lipopolisacárido tiene la capacidad para estimular la activación de células B y el Interferón- γ . También se ha encontrado que el lipopolisacárido y el lípido A, están activos en la inducción de factor de necrosis tumoral- α y a óxido nítrico de macrófagos. Estimula la respuesta inflamatoria directamente por su interacción con células endoteliales. ¹¹⁴

5.1.4 Fimbrias.

Las fimbrias son apéndices rectos y delgados, se describen como hebras finas en forma de cabello. Se comportan como adhesinas e intervienen en fenómenos de coagregación y adhesión a superficies epiteliales y dentales (con la mediación de la saliva).^{113, 114}

Hay diferentes clases de fimbrias:

1. Las que están involucradas en la interacción con otras bacterias y células de mamíferos (adhesinas) y, en la adherencia a células con superficies blandas y duras, llamadas fimbrias de tipo específico.¹¹⁴
2. Las implicadas en la conjugación bacteriana se conocen como pili sexual. Estas fimbrias son mucho más largas y flexibles que las fimbrias de tipo específico, además tienen la función de transferencia de ADN entre las células.¹¹⁴

Las fimbrias de *P. gingivalis* son las responsables de la unión de la bacteria a los tejidos del hospedero. Tienen capacidad quimiotáctica, esto podría tener un efecto significativo en la formación de una lesión inflamatoria, así como en la pro- regresión del tejido periodontal y destrucción ósea.¹³⁴

El análisis de suero humano en pacientes sanos, así como de los adultos con periodontitis, revelaron que los sujetos enfermos tenían niveles de anticuerpos mucho más altos para fimbrias en comparación con los sanos. Las fimbrias eran también altamente inmunogénicas, provocando tanto a un anticuerpo y a la respuesta mediada por células en el suero y saliva.¹³⁵⁻¹⁴²

Las fimbrias de bacterias Gram-negativas, se han estudiado y están involucrados en la interacción de la bacteria con superficies de hidroxiapatita, saliva, células epiteliales y fibroblastos.¹¹⁴

5.1.5 Proteasas.

P. gingivalis produce muchas enzimas proteolíticas, algunas asociadas a la membrana externa y otras se liberan al exterior o son transportadas a distancia por las vesículas superficiales. Por medio de estas, *P. gingivalis* obtiene nutrientes a partir de tejidos del hospedero, hay multiplicación y aumento en la capacidad de penetración y diseminación, de esta manera provocan importantes daños tisulares.¹¹³

Las proteasas afectan a los elementos del sistema inmunitario, ya que permiten la evasión bacteriana de la respuesta del hospedero. Las proteasas se comportan como agresinas e impedinas en el surco gingival para producir periodontitis.¹¹³

También aumentan la permeabilidad vascular en los sitios con periodontitis debido al aumento del flujo de fluido gingival: ya que son quimiotácticas de los leucocitos polimorfonucleares y con la acumulación de estos en la bolsa periodontal, el hospedero puede activar y secretar numerosas enzimas destructivas como la elastasas, catepsinas, gelatinasas, y colagenasas. Estos junto con las proteinasas de *P. gingivalis* actúan para la destrucción de tejidos periodontales.^{113, 114}

Enzimas proteolíticas semejantes a tripsina.

Son proteasas tiólicas y caseinolíticas, las proteasas tiólicas contienen cisteína. Sus principales efectos biológicos son:

- Se comportan como colagenasas que degradan el colágeno de tipo I (el más frecuente posee dos cadenas polipeptídicas α -1 iguales y una α -2 diferente) y tipo IV (conformado por tres cadenas α -1 iguales); su acción se traduce en la destrucción

del ligamento periodontal y el tejido conectivo del diente y reabsorción ósea. ¹¹³

- Acción hemolítica con destrucción de hematíes para obtener hierro, que es vital para *P. gingivalis*. ¹¹³
- Acción destructora de proteínas reguladoras, de esta manera pueden destruir las que regulan el sistema calicreína-cinina, y así incrementar la permeabilidad vascular en el surco gingival, la inflamación y un mayor número de nutrientes disponibles para las bacterias. El proceso inflamatorio se incrementa y se regula el sistema de complemento, provocando así un incremento de C5 (ocasiona efecto quimiotáctico para los neutrófilos). ¹¹³
- Provocan la destrucción de inmunoglobulinas (IgA1, IgA2 e IgG). ¹¹³
- Pueden captar hierro de moléculas que lo contengan. ¹¹³
- Promueven la activación de precursores inactivos de metaloproteasas, que de esta forma se encuentran en la matriz extracelular de las células epiteliales que rodean el diente y llevan a una destrucción tisular. ¹¹³
- Las proteasas degradan del colágeno de tipos I y IV, IgG, fibronectina, factores del sistema complemento como C3, C4 y C5, etc. ¹¹³

Otros compuestos proteicos.

- La superóxido dismutasa, contribuye a *P. gingivalis* resistir la acción oxidante de los radicales superóxido generados en el interior de los leucocitos polimorfonucleares. ¹¹³
- Hialuronidasa, fosfatasa alcalina (relacionada con la reabsorción del hueso alveolar), condroitín sulfatasa, etc. ¹¹³
- Exotoxina del tipo epiteliotoxina de gran importancia en el proceso penetrante de los tejidos. ¹¹³

6. *Porphyromonas gingivalis* como factor para la destrucción periodontal.

El cuerpo humano posee 10 veces más bacterias que las células humanas. La microbiota vive en equilibrio con el hospedero, en ocasiones como mayor masa o patogenicidad e incluso menor respuesta del hospedero, siendo motivos estos para que se presente una enfermedad. Algunas bacterias y células del hospedero forman una relación comensal, que beneficia a ambos. ¹⁴³

A partir del segundo día de nacimiento comienzan a colonizar bacterias anaerobias en la boca, aun sin dientes. Después de la erupción dental la flora bucal es más compleja, se calcula alrededor de 500 especies diferentes en la boca del adulto. La mayoría de las bacterias bucales son comensales y benéficas. ¹⁴³

La cavidad bucal se divide en cinco ecosistemas (nichos) principales en base a criterios físicos y morfológicos:

- Intrabucal, supragingival, superficies duras (dientes, implantes, restauraciones y prótesis). ¹⁴³
- Periodontal/ bolsa periimplante (con su líquido crevicular, el cemento radicular o la superficie del implante y el epitelio de la bolsa). ¹⁴³
- Epitelio bucal, epitelio palatino y epitelio del fondo de la boca. ¹⁴³
- Dorso de la lengua. ¹⁴³
- Amígdalas. ¹⁴³

Los dientes son el principal hábitat de los periodontopatógenos; en un paciente edéntulo total, bacterias como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* desaparecen de todos los hábitats intrabucales naturales, algunos estudios recientes

demuestran que estas bacterias no desaparecen pero permanecen en concentraciones bajas. ¹⁴³

6.1 Placa dental.

La placa dental es una sustancia estructurada, resistente, de color amarillo- grisáceo que se adhiere a las estructuras duras intrabucales. La placa está compuesta principalmente por microorganismos en una matriz de glucoproteínas salivales y polisacáridos extracelulares. ¹⁴³

Un gramo de placa contiene casi 10^{11} bacterias, 10^9 bacterias en la placa supragingival, 10^3 bacterias en surco sano y 10^8 bacterias en una bolsa periodontal. ¹⁴³

La placa contiene microorganismos no bacterianos como *Mycoplasma*, las levaduras, los protozoarios y los virus. ¹⁴³

La formación de la placa se divide en 3 fases:

- Formación de la película sobre la superficie dental.

Todas las superficies de la cavidad bucal están cubiertas por una película. La película adquirida que cubre la superficie dental se forma derivada de la saliva y depende de la superficie, esta contiene: glucoproteínas (mucinas), proteínas ricas en prolina, fosfoproteínas, proteínas ricas en histidina, enzimas y moléculas que sirven para la adhesión. Algunos estudios mencionan que la película adquirida difiere en su composición a la saliva en algunos aminoácidos. ¹⁴³

Las fuerzas electrostáticas, las de van der Waals y las hidrofóbicas intervienen en la formación de la película. ¹⁴³

- Adhesión inicial y fijación de las bacterias.

Se divide a su vez en cuatro fases.

- Fase 1: Transporte a la superficie, se puede dar por movimientos brownianos, sedimentación de microorganismos, flujo de líquido o movimiento bacteriano activo. ¹⁴³
- Fase 2: Adhesión inicial reversible de la bacteria, hay interacción entre la bacteria y la superficie, mediante fuerzas de van der Waals y de repulsión electrostática. ¹⁴³
- Fase 3: Fijación, hay un anclaje firme entre las bacterias y la superficie por medio de uniones covalentes, iónicas o unión de hidrógeno. ¹⁴³
- Fase 4: Colonización de la superficie y formación de biopelícula. ¹⁴³

- Colonización y maduración de la placa.

Los microorganismos comienzan a crecer y a fijarse, posteriormente se forman microcolonias o una biopelícula. En esta etapa se dan conexiones intrabacterianas, mediante interacción estereoquímica de moléculas de proteínas y carbohidratos de las células bacterianas. Hay colonizadores secundarios (*P. intermedia*, *P. loescheii*, *Capnocytophaga spp*, *F nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*) que se adhieren a bacterias que se encuentran en la masa de la placa. ¹⁴³

6.2 Microorganismos en la enfermedad periodontal.

6.2.1 Postulados.

Socransky modificó y adaptó los postulados de Koch a las enfermedades periodontales:

- Debe producirse un incremento relativo del número de patógenos periodontales en los sitios enfermos respecto de los sanos. ¹¹³

- La eliminación de las bacterias periodontopatógenas debe interrumpir la enfermedad. Si no sucede, debe pensarse que eliminación fue errónea al hacerlo con otros microorganismos, o bien que quedaron patógenos suficientes en el lugar para continuar la destrucción. ¹¹³
- Como el hospedador condiciona significativamente la actuación de ciertos microorganismos, modificaciones en la respuesta de tipo humoral o celular a especies determinadas en una forma concreta de periodontitis indicarán la participación de esos microorganismos en la enfermedad. ¹¹³
- La implantación experimental del patógeno en el surco gingival de un animal debe inducir al menos la producción de algunas de las características de la enfermedad que se presenta de manera natural. Se ha demostrado que muchas bacterias inician el proceso, lo que se ha verificado por aislamiento en cultivo puro. ¹¹³
- Los microorganismos deben estar dotados de factores de virulencia que justifiquen la iniciación y progresión de la periodontitis. ¹¹³

6.2.2 Características de los principales microorganismos en la enfermedad periodontal.

- *A. actinomycetemcomitans.*

Es un bastoncillo, corto de 0.4 a 1 μm , recto a curvo con extremos redondeados. Es inmóvil y gram- negativo. ¹⁴³

De esta especie se describen varios biotipos y cinco serotipos dependiendo de la composición de polisacáridos y van de la *a* a *e*.

143

Patogenicidad:

- Lipopolisacárido (endotoxina).
- Leucotoxina es un factor importante en la patogenicidad; esta, forma poros en los granulocitos, monocitos y algunos linfocitos neutrófilos, que mueren después debido a la presión osmótica.
- Colagenasa, destruye el tejido conectivo.
- Proteasas, se adhiere a la IgG. ¹⁴³

- *Tannerella forsythia*.

Es un bastoncillo inmóvil, en forma de huso, pleomórfico y anaerobio gramnegativo obligado. Induce a una muerte celular apoptótica. ¹⁴³

Patogenicidad:

- Enzimas proteolíticas que pueden destruir inmunoglobulinas y factores del sistema complementario. ¹⁴³

- *Porphyromonas gingivalis*.

Sus características específicas fueron descritas en el capítulo 5.

Es un patógeno periodontal agresivo. Patogenicidad:

- Las fimbrias son medios para la adhesión.
- La cápsula la defiende contra la fagocitosis.
- Produce factores de virulencia como una hemolisina, una colagenasa y proteasas para la destrucción de hemoglobinas, factores complementarios, proteínas de secuestro heme e inhibidores de la degradación de la colagenasa de la célula hospedero.
- Inhibe la migración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) a través de la barrera epitelial.
- Invade tejidos blandos. ¹⁴³

- *Prevotella intermedia* y *Prevotella nigrescens*.

Son bastoncillos cortos, con extremos redondeados, inmóviles y gramnegativos. *Prevotella intermedia* y *Prevotella nigrescens* son las más patogénicas de muchas especies clasificadas.¹⁴³

Patogenicidad: Son menos virulentas y menos proteolítica que las de *P. gingivalis*.¹⁴³

- *Campylobacter rectus*.

Es un bastoncillo corto gramnegativo, curvo y móvil (por un flagelo polar).¹⁴³

Patogenicidad: Produce leucotoxina, es menos virulento que *P. gingivalis*.¹⁴³

- *Fusobacterium nucleatum*.

Es un bacilo gramnegativo, en forma de cigarro con extremos puntiagudos. Se clasifican en muchas subespecies (ss), incluidos *F. nucleatum ss nucleatum*, *F. nucleatum ss polymorphum*, *F. nucleatum ss vincetii*, y *F. periodonticum*.¹⁴³

Patogenicidad: Este organismo puede inducir la muerte celular apoptótica en células mononucleares y polimorfonucleares, pueden activar la liberación de citocinas, elastasa y radicales de oxígeno a partir de los leucocitos. Las fusobacterias se coagregan con casi todos microorganismos bucales, son de los colonizadores primarios (iniciales) y los secundarios (tardíos) durante la colonización.¹⁴³

- *Peptostreptococcus micro*.

Es de los pocos cocos en la periodontitis, es gram-positiva y anaeróbica obligada.¹⁴³

- Especies de *Eubacterium*.

Bastoncillo pleomórfico, gram-positivo y anaeróbico obligado. Hay especies clasificadas incluyendo *E. nodatum*, *E. brachy* y *E. timidum*.¹⁴³

- Espiroquetas.

Es un grupo de organismos espirales y móviles; son bastoncillos helicoidales de 5 a 15µm de longitud con diámetro de 0.5 µm. Tiene de tres a ocho espirales irregulares, la pared celular es gram-negativa, se tiñen mal.

Las especies clasificadas de espiroquetas incluyen *Treponema denticola*, *Treponema vicentii*, *Treponema socranskii* y *Treponema Pallidum*.¹⁴³

Patogenia: Tiene capacidad de transportarse dentro de un medio viscoso, lo cual favorece en la entrada a líquido crevicular gingival y penetrar el epitelio y el tejido conectivo. Algunas espiroquetas tienen la capacidad de degradar colágeno y dentina. *T. denticola* produce enzimas proteolíticas que pueden destruir inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG o factores complementarios.¹⁴³

6.2.3 Microorganismos específicos en las enfermedades periodontales.

Hay cambios microbianos entre salud, gingivitis y periodontitis: De gram-positivos a gramnegativos, de cocos a bastoncillos y a espiroquetas, de organismos no móviles a móviles, de anaerobios facultativos a obligados y de especies fermentativas a proteolíticas.¹⁴³

- Salud periodontal:

Especies facultativas grampositivas como *Streptococcus sanguis*, *S. mitis*, *Actinomyces viscosus*, *A. naeslundii*. Especies de

gramnegativas *P. intermedia*, *F. nucleatum* y *Capnocytophaga*, *Neisseria* y *Veillonella*, además de espiroquetas y bastoncillos móviles. Especies benéficas para el huésped como *S. sanguis*, *Veillonella párvula* y *C. ochraceus*.¹⁴³

- Gingivitis inducida por placa:

Especies grampositivas predominantes *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. intermedius*, *S. oralis*, *A. viscosus*, *A. naeslundii* y *P. micros*. Especies gramnegativas son *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *V. párvula*, *Haemophilus*, *Capnocytophaga* y *Campylobacter*.¹⁴³

- Periodontitis crónica:

Especies como *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. micros* y especies de *Treponema* y *Eubacterium*. En pérdida de inserción activa se encuentran en grandes cantidades principalmente *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* y *T. forsythia*. En avance de la enfermedad son *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *C. rectus* y *A. actinomycetemcomitans*.¹⁴³

- Periodontitis agresiva localizada:

La microbiota en esta enfermedad se compone principalmente de bastoncillos anaeróbicos, gramnegativos y capnofílicos. Los estudios demuestran que en casi todos los sitios se localiza *A. actinomycetemcomitans* en 90% del total de la microbiota. Otros organismos que encontramos son *P. gingivalis*, *E. corrodens*, *C. rectus*, *F. nucleatum*, *B. capillus*, *Eubacterium brachy*, algunas especies de *Capnocytophaga* y espiroquetas. También se ha encontrado herpes virus, EBV-1 y HCMV.¹⁴³

- Enfermedades periodontales necrosantes:

Se encuentran niveles elevados de *P. intermedia* principalmente, además de espiroquetas.¹⁴³

- Abscesos periodontales:

Los microorganismos encontrados en abscesos son *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *P. micros* y *T. forsythia*.¹⁴³

- Periimplantitis:

Se han encontrado microorganismos en sitios de fracaso, pero también en periimplante sano entre estos *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. micros*, *C. rectus*, *Fusobacterium* y *Capnocytophaga*, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacteriaceas, *Candida albicans* y estafilococos. También se han encontrado *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis*.¹⁴³

6.2.4 Grupos de especies.

Se han identificado combinaciones de especies, que se denominan grupos. Estas combinaciones pueden actuar sinérgicamente, Socransky y colaboradores, utilizaron técnicas de identificación bacteriana por hibridación ADN-ADN para identificar cinco grupos que han demostrado una significativa asociación estadística.¹¹³

- Grupo uno.

B. forsythus, *P. gingivalis* y *Treponema denticola*. Se asocia principalmente a condiciones clínicas con mayor grado de sangrado y profundidad de bolsa.¹¹³

- Grupo dos.

Con un núcleo central suficientemente estable, formado por *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *P. micros*, *F. nucleatum* y *Fusobacterium periodonticum*, *Eubacterium nodatum*, *C. rectus*, *Streptococcus constellatus*, *Campylobacter gracilis* y otros campilobacter. Este grupo e relaciona con el grupo uno.¹¹³

- Grupo tres.

Tiene un núcleo constituido por *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* y *S. sanguis* (relacionados entre sí) y otro núcleo donde se encuentra *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus intermedius* y otras especies de estreptococos.¹¹³

- Grupo cuatro.

Con *E. corrodens*, *Capnocytophaga* spp., *Campylobacter concisus* y *A. actinomycetemcomitans* serotipo a.¹¹³

- Grupo cinco.

Veillonela párvula y *Actinomyces odontolyticus*, que se asocian entre sí, y algo menos con los grupos dos y tres.¹¹³

- Sin grupo.

A. actinomycetemcomitans serotipo b, *A. naeslundii*, *S. noxia* y *Campylobacter showae*.¹¹³

6.2.5 Complejos de microorganismos periodontales.

La clasificación se basa en la frecuencia con la que se recuperan las diferentes agrupaciones de microorganismos.¹⁴³

Colonizadores iniciales.

- Complejo definido: *Actinomyces naeslundii*, *A. viscosus*.
- Complejo amarillo: *Streptococcus spp.*
- Complejo morado: *Actinomyces odontolyticus*.¹⁴³

Colonizadores secundarios.

- Complejo verde: *Eikenella corrodens*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotipo a y *Capnocytophaga*.
- Complejo anaranjado: *Campylobacter*, *Fusobacterium* y *Prevotella*.
- Complejo rojo: *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema dentocila*. Este grupo está involucrado con la hemorragia al sondeo, importante porque es un signo de enfermedad periodontal.¹⁴³ (Fig. 31)

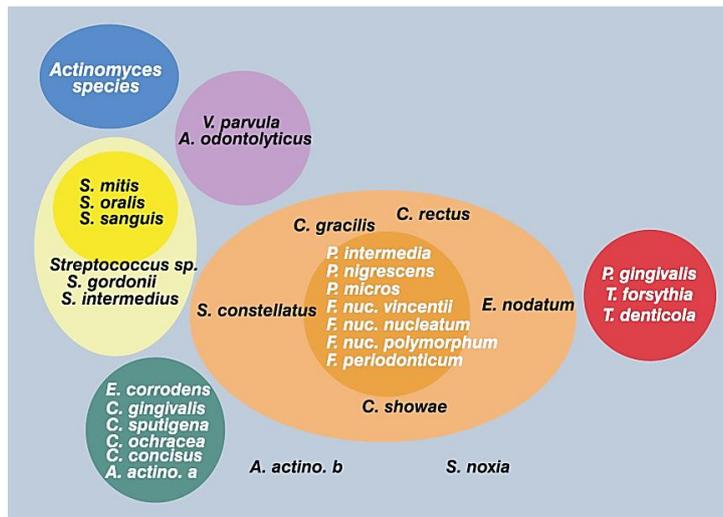


Figura 31.¹¹⁴
Esquema de complejos de microorganismos periodontales.

6.3 Respuesta del hospedero.

Los microorganismos predominantes en enfermedad son facultativas o anaerobias gram-negativas, las principales especies son *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros* y *Eikenella corrodens*.¹⁴³

La forma en la que el hospedero se relaciona con el microorganismo depende de la respuesta de sus defensas, así como la capacidad del

microorganismo para producir una enfermedad. La respuesta del hospedero se mencionó en los dos primeros capítulos y la capacidad del microorganismo para producir la enfermedad son los factores de virulencia mencionados en el capítulo 5. ¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

P. gingivalis, está fuertemente asociada con la periodontitis crónica (Cutler et al., 1995). Pueden modular las redes de señalización de citoquinas anfitrionas y generar infiltrados inflamatorios que son responsables de la naturaleza crónica de la periodontitis. Pertenecen a un "Complejo rojo" de microorganismos periodontales. ¹⁴⁷⁻¹⁵⁰

Un reciente estudio *in vitro* sobre cultivos de células epiteliales de bolsas humanas mostró mayor adherencia de cepas de *Porphyromonas gingivalis* en pacientes con destrucción periodontal grave comparado con pacientes resistentes a la periodontitis. ¹⁴³ (Fig. 32 y 33)

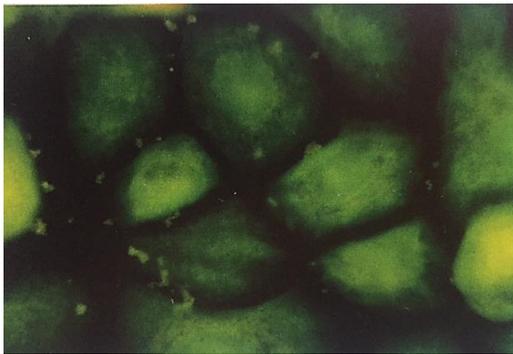


Figura 32. ¹⁴³
Paciente resistente a *P. gingivalis*

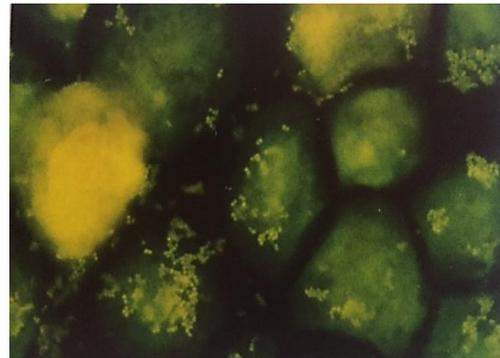


Figura 33. ¹⁴³
Paciente con periodontitis severa.

7. Interacción entre *Porphyromonas gingivalis* y Artritis reumatoide.

El concepto de que las bacterias involucradas en la enfermedad periodontal están relacionadas en la patogénesis de la AR no es nuevo.¹⁵¹⁻¹⁵³

Las bacterias pueden activar los antígenos en contra del sistema inmune por el mecanismo llamado “mimetismo molecular”.¹⁵⁴

A inicios del siglo XX, se propuso la hipótesis de “sepsis oral”, al involucrar infecciones periapicales en la etiología de la AR. Esto, condujo a la utilización de la extracción dental como una opción terapéutica, que se prolongó durante al menos cuatro décadas hasta que se consideró poco beneficioso clínicamente.¹⁵⁵

Varios estudios han demostrado un aumento de la prevalencia de periodontitis crónica en pacientes con AR e incluso como factor etiológico de la enfermedad. También se encontró que la enfermedad periodontal y AR se asocian epidemiológicamente y genéticamente.^{151, 156- 159}

Una hipótesis más específica y compleja sugirió hace una década por Rosenstein y Weissman, ellos propusieron que un estímulo para el desarrollo de la AR era la respuesta inmune humoral a *P. gingivalis*.¹⁶⁰ (Figura 34)

Se relaciona a *P. gingivalis* y AR con una vía etiopatogénica común, además de la gravedad de AR al estar presente la bacteria en grandes cantidades. Se ha postulado que la generación de anti-CPP, es el resultado de la citrulinación de residuos de arginina en los tejidos humanos por la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD). Esto es específicamente importante debido a que *P. gingivalis* es de las únicas especies bacterianas que lleva PAD como parte de su maquinaria enzimática.¹⁶¹⁻¹⁷¹

Además de la citrulinación, *P. gingivalis* contribuye a la reactividad de los linfocitos T CD4⁺ hacia T_H17, esta respuesta ha sido relacionada a la

autoinmunidad. También facilita la presentación del autoantígeno y la expresión de auto anticuerpos, exclusivos de AR. ¹⁷²⁻¹⁷⁴

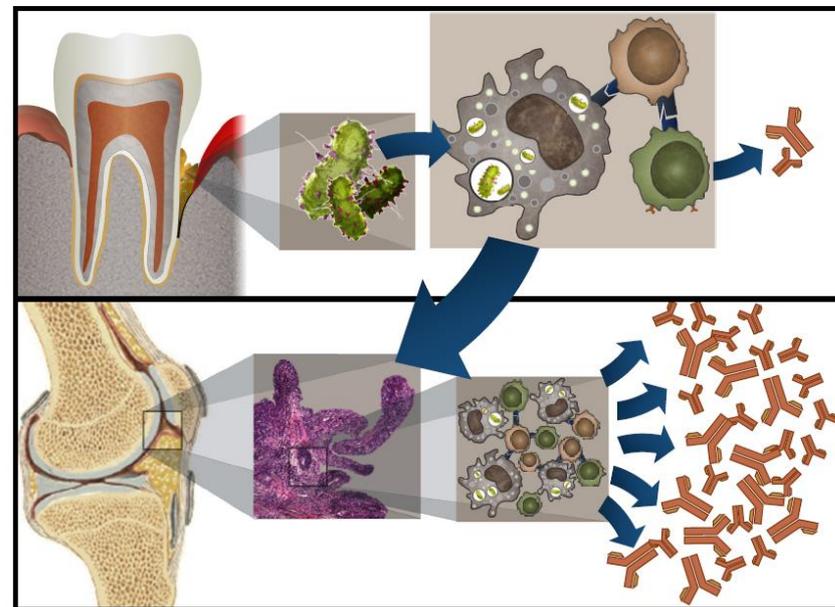


Figura 34. ¹⁸⁸

Esquema de la hipótesis de *P. gingivalis* en la patogenia de AR.

A partir de esto, múltiples líneas recientes de investigación han apoyado esta relación entre *P. gingivalis* y AR. Es un tema de controversia por que las cohortes son pequeñas. ^{165, 175}

El estudio más grande reportado se realizó en Francia. Se hizo un seguimiento por dos años, 813 pacientes con AR temprana (2 articulaciones inflamada que duraran seis semanas a seis meses); también se involucraron 974 pacientes sanos para realizar la comparación. Solo 694 pacientes con AR cumplieron los criterios de la clasificación del 2010 (Clasificación mencionada en el capítulo 4). En estos pacientes se midió velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, IgM, IgA y factor reumatoide. De los 694 pacientes, 61 presentaban periodontitis crónica severa (21 no fumadores activos y 40 nunca habían fumado), a estos se les realizó prueba para determinar la actividad de *P. gingivalis*. Los resultados más significativos: Mayor cantidad de *P. gingivalis* en mujeres, los niveles altos de *P. gingivalis* eran más propensos a tener erosiones articulares. ¹⁶⁵

Resultados significativos y repetitivos en diversos estudios:

- En pacientes con AR se ha encontrado que la enfermedad periodontal se incrementa dos veces; al mismo tiempo el riesgo de desarrollo de la AR se incrementa con la enfermedad periodontal.
164 , 175-180
- FR amplifica la respuesta inflamatoria en AR y enfermedad periodontal.^{181,182}
- Se encontró la relación de la pérdida ósea periodontal con mayor número de articulaciones inflamadas, el aumento de la concentración de proteína C-reactiva y velocidad en sedimentación de eritrocitos.¹⁵²
- Pacientes con bolsas profundas y gran pérdida ósea relacionado con AR temprana y AR idiopática.¹⁸³
- Se ha encontrado que los pacientes con AR tienen menos placa y cálculo que los pacientes sanos.¹⁸⁴
- Se encontró mayor inflamación gingival en pacientes con AR, debido a la alta presencia de mediadores de la inflamación.¹⁸⁴
- Es más común y grave la enfermedad periodontal en pacientes con AR en comparación con osteoartritis.¹⁷⁵
- Incidencia de AR en pacientes con periodontitis es 3.95% en comparación con la población general.¹⁵¹
- Un estudio combino anti-TNF y terapia periodontal, se mostró una mejora significativa en la progresión de la AR.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷
- Monte et al., mencionaron la posibilidad de que las bacterias o su material genético podían llegar a las articulaciones (más en el líquido que en el plasma).¹⁸⁸
- Martínez- Martínez et al., mencionaron que las bacterias se alojaban más en el líquido sinovial que en suero.¹⁸⁸
- La bacteria *P. gingivalis* invade células epiteliales y endoteliales como mecanismo potencial para entrar al torrente sanguíneo y tener efectos sistémicos.¹⁶⁶

- Se ha encontrado a *P. gingivalis* en la placa, la saliva, rara vez en células mononucleares en sangre periférica y plasma, pero se ha encontrado frecuentemente en muestras sinoviales (más en tejido que en líquido sinovial) de pacientes con AR, ¹⁸⁸
- La bacteria *P. gingivalis* contribuye en inflamación sistémica. ¹⁸⁸
- La bacteria *P. gingivalis* expresa una proteína contra colágena tipo II (principal componente del cartílago hialino), se ha detectado esta en pacientes con AR. ¹⁶⁶
- El ADN de *P. gingivalis* estimula macrófagos, fibroblastos, factor de necrosis tumoral α e interleucina 6. ¹⁸⁸
- La bacteria *P. gingivalis* promueve etapas tempranas y tardías de la apoptosis de condrocitos humanos. ¹⁶⁶
- La bacteria *P. gingivalis* interfiere en la reparación y degradación del cartílago, además de la deformación articular a largo plazo. ¹⁶⁶
- Los lipopolisacáridos de *P. gingivalis* pueden activar la respuesta anti- cartílago. ¹⁸⁹
- Se ha encontrado relación de entre *P. gingivalis* y otras enfermedades reumáticas como espondilitis anquilosante, esclerodermia y artritis psoriasica. ¹⁹⁰
- El aumento de niveles de *P. gingivalis* en pacientes con periodontitis crónica influyen en el desarrollo de la AR. ¹⁹⁰
- En experimentos con ratones, se encontró que *P. gingivalis* causa artritis. ¹⁹⁰
- La enzima PAD está relacionada con la activación de la pérdida de la tolerancia inmunológica. ¹⁸⁹
- La enzima PAD se difunde fácilmente en bolsas periodontales, circulación y articulación sinovial. ¹⁸⁹
- La citrulinación contribuye en la autotolerancia al activar un autoantígeno específico hacia el cartílago. ¹⁸⁹
- Los anti-CCP está asociado con el curso más agresivo de Ar. ¹⁹⁰

- La citrulinación está involucrada en la patogénesis de la AR, arginina a citrulina permite alta afinidad de interacción entre el antígeno y los alelos HLA DRB1 01 y 04.¹⁸⁸
- Presíntomas de AR refieren que la ruptura a la tolerancia a CCP puede ser el primer evento. Los anti-CCP pueden detectarse años antes de la aparición de la enfermedad clínica, en esta fase, la arquitectura sinovial no muestra signos de inflamación o de activación de células inmunes.^{161, 165,190}

7.1 Citrulinación.

De los autoanticuerpos característicos de AR, los que aparecen prematuramente son los que reconocen péptidos citrulinados cíclicos (CCP) y/o fibrinógeno citrulinado.¹⁹¹

La citrulina es un aminoácido no esencial, precursor de la biosíntesis de arginina, sintetizada a partir de ornitina, con adición de amonio y CO₂. La óxido nítrico (NO) sintetasa hidroliza la arginina a citrulina y NO. La citrulina no tiene codones ni ARN de transferencia para su incorporación en proteínas, pertenece a un aminoácido que no se incorpora a la cadena polipeptídica durante el proceso de síntesis, sino que se genera a partir de la hidrólisis del grupo imino de la arginina por acción de la enzima PAD (que tienen varias isoformas y diferentes patrones de expresión tisular), que convierte la peptidilarginina en peptidilcitrulina.^{24, 49, 66, 189, 191}

En la citrulinación ocurren procesos fisicoquímicos, que producen a un cambio en la masa molecular del péptido y lleva a la pérdida de la carga positiva del grupo imino de la arginina hacia una carga neutra del hidroxilo de la citrulina. Esta nueva estructura del péptido es reconocida por el sistema inmune cuando es presentada por moléculas del *HLA* clase II, por que posee los alelos de epítipo compartido.^{26,191}

Las moléculas del *HLA* que poseen esta secuencia se expresan porque es un sitio de unión peptídica con carga positiva (los péptidos que tienen arginina no se adhieran porque sus cargas se contraponen) permite que los residuos arginina que son citrulinados (con carga neutra) se unan con más eficacia a las moléculas *HLA DR4* y de esta forma pueden ser presentados a los linfocitos T. Los PAD pueden afectar la capacidad de citrulinación proteínica y posiblemente la inmunogenicidad de algunas proteínas. Afecta para la presentación de los linfocitos B específicos contra proteínas citrulinadas ya que las captarían por medio de su receptor (inmunoglobulina de superficie o BCR). Consecuentemente seguiría su endocitosis y degradación parcial a péptidos (también citrulinados), algunos de los cuales podrían unirse a la molécula *HLA-DR* y ser presentados a los linfocitos T autorreactivos, aunque no es suficiente para el inicio de la autoinmunidad. La mayoría de los individuos portadores del epítipo compartido no tienen AR, a menos que sean también portadores de otros genes de susceptibilidad. Los alelos del epítipo compartido que llevan esta secuencia son del genotipo DRB1 (*0401, *0404, *0405, *0408, *0101, *0102 y *1001), y DQB1 (*0302 Y *0501) y están asociados con la presencia de los anti-CCP en AR.^{26, 49, 54,58, 169, 189, 191}

En pacientes con AR portador del epítipo compartido hay un aumento en la respuesta de linfocitos T a péptidos citrulinados.¹⁹¹

Se han encontrado distintas proteínas citrulinadas con alta especificidad para AR, entre las que se encuentran la filagrina, las colagenas tipo I y II, fibrinógeno y vimentina. El antígeno Sa, ha sido identificado como vimentina citrulinada y se ha demostrado que está presente en el líquido sinovial de pacientes con AR.^{25,49}

4. CONCLUSIONES.

- En suma los factores de virulencia de las bacterias periodontopatógenas pueden conducir al desarrollo de enfermedades sistémicas.
- *Porphyromonas gingivalis* y AR, se relacionan por una vía etiopatogénica común, además de la gravedad de AR al estar presente la bacteria en grandes cantidades. Hay generación de anti-CPP como resultado de la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), *P. gingivalis* es de las únicas especies bacterianas que lleva PAD como parte de su maquinaria enzimática. La citrulinación es un factor importante en la etiopatogenia de la AR.
- Es necesario reforzar la importancia e investigar el posible interés de higiene bucal en pacientes con AR, con la finalidad de disminuir la cantidad de bacterias y de esta manera evitar alteraciones que puedan provocar estas.
- Se recomienda como estrategia de diagnóstico y prevención a personas con predisposición genética a AR, realizar un análisis inmunológico y bacteriano.
- El tratamiento de la enfermedad periodontal en AR temprana puede hacer gran diferencia en las primeras etapas de la enfermedad.
- Para aclarar la posible asociación bidireccional entre AR y enfermedad periodontal, se necesitan estudios más grandes tanto en pacientes nuevamente diagnosticados o pobremente controlados.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Ciliberti E., Carambia L., Cavallin S., Cerda O., Poderoso J., Rabinovich G. Conceptos emergentes de tolerancia y autoinmunidad nuevos enfoques terapeuticos. *Medicina (Buenos Aires)*. 2009; 69 (4):460- 465.
2. Abbas A., Lichtman A., Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 8th ed. España: Elsevier; 2015.
3. Kumar V., Abbas A., Aster J. *Patología estructural y funcional*. 9th ed. España: Elsevier; 2015.
4. Ledford J., Pastva A, Wright J. Review: Collectins link innate and adaptive immunity in allergic airway disease. *Innate Immunity*. 2010; 6(3):183-190.
5. Lewis K., Reizis B. Dendritic Cells: Arbiters of Immunity and Immunological Tolerance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012;4 (8).
6. Lazzaroni M., Nalli C., Tincani A. What's New in Autoimmunity: New Autoantibodies, New Therapies, New Diseases. *The Israel Medical Association journal*. 2015; 17(2):71-73.
7. Alvares L. *Artritis reumatoide*. Díaz de Santos, Madrid, España. 2003.
8. Naz S., Symmons D. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*.2007. 21:871-883,
9. Roig V., Hoces H. Efecto de la coexistencia de fibromialgia en el indice DAS28 en mujeres con artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2008;4: 96-99.
- 10.. Moreno J., Vazquez G., Lopez J., Lopez R., Medina F. Hacia un tratamiento no empirico de la artritis reumatoide basado en su patogenia molecular. *Reumatol Clin*. 2008;4: 1931.
- 11.Perez M., Gomara M., Kasi D., Alonso A., Vinas O., Ercilla G., et al. Synthesis of overlapping fibrin citrullinated peptides and their use for diagnosing rheumatoid arthritis. *Chem Biol Drug Des*. 2006,68: 194- 200.
12. Rueda B., Orozco G., Sanchez E., Oliver J., Martin J. Factores geneticos comunes en autoinmunidad. *Reumatol Clin*. 2008; 4.
13. Diaz J., Ferraz A. La celula B en la patogenia de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2007;3: 176-182.
14. Garcia V., Quesada M. *Artritis reumatoide fisiopatologia y tratamiento*. Centro Nacional de Informacion de Medicamentos, Instituto de Investigaciones, Farmaceuticas, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica. 2004.
15. Mahler M., Fritzler M. Epitope specificity and significance in systemic autoimmune diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2010;11: (83):267-287.
16. Carbonell J., Badia X. Desarrollo y validacion de un cuestionario de satisfaccion con el tratamiento en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2006;2:173-145.

17. Cardid M., Rojas J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City, A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20: 617-24,
18. Carmona L., Villaverdc V., Hernandez C., Ballina J., Gabriel R., Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain, *Rheumatologi,- (Oxford)*, 2002;41:88-95.
19. Guillemain F., Saraux A., Guggeibuhl P., Rioux C., Fardelbne P., Lc BE, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rbeim Dis.* 2005 ;64:1427-30,
20. Linos A. ,Wortbirgton J., O'Fallon W., Kurland I. The epidemiology if rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of incidence, prevalence, and mortality. *Am J Epidemiol*, 1980;111:87-99,
21. O'Sullivan J., Catbcart E., The prevalence of rheumatoid arlrititis. evaluation of the effect of criteria on rates in Sudbury, Massachusetts, *Ann Intern Med*, 1972;76:573-7.
22. Zauli D., Zucchini S., Manfredini F., Ballardini G., Fusconi M., et al. Prevalence of rheumatoid arthritis. *Rheumathology- (Oxford)*. 2003; 42:696-7
23. Garcia J. Los agentes infecciosos en la etiopatogenia de las enfermedades reumaticas. *Reumatol Clin.* 2008;3:29-34.
24. Pelaez I., Sanin L., Moreno J., Alvarez J., Burgos R., Garza M., et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011;38(3):585.
25. Cardiel M. Epidemiologia de la Artritis Reumatoide. Conceptos y retos actuales. *Reumatologia* 2005; 21:(3).
26. Rego I., Fernandez M., Carreira V., Blanco F. Polimorfismos geneticos y farmacogenetica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2009;5: 268-279.
27. Verpoort K., Cheung K., Ioan A., Van der Helm-van A., de Vries-Bouwstra J, Allart C, et al. Fine Specificity of the Anticitrullinated Protein Antibody Response Is Influenced by the Shared Epitope Alleles. *Arthritis & Rheumatism.* 2007;56: 3949-3952.
28. Hochberg M., Silman A., Smolen J., Weinblatt M., Weisman M. *Rheumatoid arthritis.* Philadelphia. 2009.
29. Van Der Woude D., Lie B., Lundstrom E., Balsa A., Feitsma A., Houwing J., et al. Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:1236-1245.
30. Von Delwing A., Locke J., Robinson J., Wan N. Response of Th17 to a citrullinated erthritogenic aggrecan peptide in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:143-149.
31. Lebre M., Tak P. Dendritic cell subsets: their roles in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol. Port.* 2008; 33: 35-45.
32. Snir O., Widhe M., Hermansson M., Von Spe C., Lindberg J., Hensen S., et al. Antibodies to several citrullinated antigens are

- enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:44- 52.
33. Olivares E., Hernandez D., Nunez C., Caiedes J. proteinas citrulinada en artritis reumatoide. *Reumatol Clin.*2010
 34. Niller H., Wolf H. and Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity.* 2008; 4, 1298-1328.
 35. Shternshis A., Sveranovskaia V., Samolikov V. Epitope mimicry and its role in the development of autoimmune reaction. *Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2005; 1:196-200.
 36. Ebringer A. and Rashid T. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease triggered by *Proteus* urinary tractinfection. *Clin. Dev. Immunol.* 2006; 13: 41-48.
 37. Wilson C., Tiwana H., Ebringer A. HLA-DR4 restriction, molecular mimicry and rheumatoid arthritis. *Immunol. Today.*1997; 18: 96-97.
 38. Anderson A., Isaacs J. Tregs and rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol. Port.* 2008; 33: 7-33.
 39. Moss M., Sklair L., Nudelman R. Drug insight: tumor necrosis factor-converting enzyme as a pharmaceutical target for rheumatoid arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008;4: 300-309.
 40. Fearon U., Veale D.J. Angiogenesis in arthritis: methodological and analytical details. *Methods Mol. Med.*2007; 135: 343-357.
 41. Nakahara H., Song J., Sugimito M., Hagihara K., Kishimoto T., Yoshizaki K. et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces endothelial grow factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 1521-9.
 42. Okamoto H., Hoshi D., Kiire A., Yamanaka H., Kamatani N. Molecular targets of rheumatoid arthritis. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2008; 7: 53-66.
 43. Karlsson J., Kristensen L., Kapetanovic M., Gülfe A., Saxne T., Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford).*2008; 47: 507-513.
 44. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity.* 2008; 41: 224-229.
 45. Erdem H., Pay S., Serdar M., Simşek I., Dinç A. and Muşabak U. Different ELR (+) angiogenic CXC chemokine profiles in synovial fluid of patients with Behçet's disease, familial Mediterranean fever, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. *Rheumatol. Int.*2005; 26: 162-127.
 46. Mclean I. Evidence for negative association of the chemokine eceptor CCR5 d32 polymorphism with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum.* 2005; 64: 487-490.
 47. Simmonds R.E. and Foxwell B.M. Signalling, inflammation and arthritis: NF-kappaB and its relevance to arthritis and inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2008 47: 584-590.

48. Turesson C. Extra-articular disease manifestations in RA: incidence trends and risk factor over 46 years. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62: 722-727.
49. Oliva E, Martínez M, Zapata M, Sánchez S. Rheumatoid Arthritis: prevalence, immunopathogeny and relevant antigens for its diagnosis. *iMedPub.* 2012;8(13):1-8.
50. Macías I, Fernández A, García S. Use of Etanercept in Amyloidosis Secondary to Rheumatoid Arthritis: A Report of Two Cases. *Reumatología Clínica (English Edition).* 2011;7(6):397-400.
51. Avina J, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1524–9.
52. Quiceno J, Vinaccia S. Artritis reumatoide: consideraciones psicobiológicas. *Divers: Perspect Psicol.* 2011;7(1):27.
53. Jaude AN. Anticuerpos anti-peptido citrulinado ciclico en artritis reumatoide, artritis psoriatica y otras enfermedades. *Reumatologia* 2007;23:142-150.
54. Sanmartí R, Gomez-Puerta JA. Biomarcadores en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011;6:525-528.
55. Gomez A. Nuevos criterios de clasificacion de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011;6:533-537.
56. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Arthritis & rheumatism. *Arthritis & rheumatism.* 2010;62:2569- 2581.
57. Balsa A. Definiendo la remision en la artritis reumatoide: nuevos criterios de la ACR/EULAR. *Reumatol Clin.* 2011;6:512-515.
58. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anticitrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009;61:1472-1483.
59. Hernández R, Cabiedes J. Técnicas inmunológicas que apoyan el diagnóstico de enfermedades autoinmunes. *Reumatol Clin.* 2010;6:173-177.
60. Gomez C. Anticuerpos antipeptidos citrulinados en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2004;31:165-8.
61. Feitsma AL, Van der Vort EIH, Franken KLMC, El Bannoudi H, Elferink BG, Drijfhout JW, et al. Identification of citrullinated vimentin peptides as T cell epitopes in HLA-DR4-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:117-125.
62. Kinloch A, Lundberg K, Wait R, Wegner N, Lim NH, Zendman AJW, et al. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58.
63. Levesque M, Zhou Z, Moreland L. Anti-cyclic citrullinated peptide testing for the diagnosis of rheumatoid arthritis and quest for improved sensitivity and predictive value. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60:2211-2215.

64. Rodriguez M, Lopez F, Sanchez S, Estecha A, Garcia A, Rodriguez J, et al. Association of Anti-Cyclic citrullinated peptide and Anti-Sa/citrullinated vimentin autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;55:657-661.
65. Vossenaar E, Smeets T, Kraan M, Raats J, Van Venrooij W, Tak PP. The presence of citrullinated proteins is not specific for rheumatoid synovial tissue. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50:3485-3494.
66. Van Gaalen F, Van Aken J, Huizinga T, Schreuder G, Breebveld F, Zanelli E, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50:2113-2121.
67. Lundberg K, Kinloch A, Fisher BA, Wegner N, Wait R, Charles P, et al. Antibodies to citrullinated a -enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:3009-3019.
68. Schellekens G, Hendrik V, De Jong BAW, Van Den Hoogen F, Hazes J, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis & Reumatism* 2000;43:155-163.
69. Lisbona M, Maymó J, Carbonell J. Magnetic Resonance of the Hand in Rheumatoid Arthritis. Review of Methodology and its Use in Diagnosis, Monitoring, and Prognosis. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2007;3(3):126-136.
70. Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, Szkudlarek MJacobsen S, TTiomsen HS, et al. Magnetic resonance imaging of wrist and fmger joints in healthy subjects occasionally shows chajiges resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1097 106.
71. Tamai M, Kawakami A. Uetani M, Rashid H, Tanaka F, Nakamura H, et al. Early diagnosis of rheumatoid arthritis by serologic variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective dinical examination. *Arthritis Rheum.* 2005;52.
72. McQueen F, Stewart N, Ccabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan P, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:350-6.
73. Bourry N, Larde A, Lapegue F, Schu-Gervais E, Flipo RM, Cotten A. Magnetic resonance imaging appearance of the hands and feet in patients with early rheumatoid arthriris. *J Rheumatol.* 2003;30:671-9.
74. Tan A, Tanner S, Conaghan P, Radjenovic A. O'Connor P, Brown AK, et al. Role of metacarpophalangeal joint anatomic factors in the distribution of synovitis and bone erosion in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1214-22.

75. McQueen F, Beckley V, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Stewart N. Magnetic resonance imaging evidence of tendinopathy in early rheumatoid arthritis predicts tendon rupture at six years. *Arthritis Rheum.* 2005;52:744-51.
76. Klarlund M., Ostergaard M., Jensen K, Madsen J., Skjodt H. Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:521-8.
77. McQueen F, Lassere M, Edmonds J, Conaghan P, Peterfy C, Bird P. et al. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Summary of OMERACT 6 MR Imaging Module. *J Rheumatol.* 2003;30:1387-92.
78. Conaghan P, Lassere M, Ostergaard M, Peterfy C, McQueen F, O'Connor P, et al OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Exercise 4: an international multicenter longitudinal study using the RA-MRI Score. *J Rheumatol.* 2003;30:1376-9.
79. Bird P, Conaghan P, Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M, Peterfy C. et al. The development of the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 :11-121.
80. Ostergaard M, Edmonds J, McQueen F, Peterfy C, Lassere M, et al. OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 13-7.
81. Ejbjerg B, McQueen F, Lassere M, Haavardshoim E, Conaghan P, O'Connor P, et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 123-47.
82. Conaghan P, Bird P, Ejbjerg B, O'Connor P, Peterfy C, McQueen F. et al. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 111-21.
83. Shi S. and Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur. J. Clin Pharmacol.* 2007; 64: 233-252.
84. Guidelines for the management of RA. *Arthritis & Rheumatism.* 2002; 46: 328-46.
85. Rego I, Fernandez M, Blanco F. Gene Polymorphisms and Pharmacogenetics in Rheumatoid Arthritis. *CG.* 2008;9(6):381-393.
86. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs.* 1995;50:137-56.
87. Pullar T, Capell HA. Variables affecting efficacy and toxicity of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. A review. *Drugs.* 1986;32:54-7.
88. Panorama Actual del Medicamento, 24, 2000.
89. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H. et al Demyelination occurring during anti-tumor necrosis

- factor alpha therapy for inflammatory anhritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2862-9.
90. Bresnihan B., Alvaro J., Cobby M, Doherty M. Domljan Z, Emery P. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin- 1 receptor antagonise- *Arthritis Rheum.* 1998;41(12):2196-204.
 91. Fleischmann R., Schechtman J., Bennett R., Handel ML. Burmester GR. Tesser J, et al. Anakinra. a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, In patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):927-34.
 92. Arend W.. Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of interleukin 1 receptor antagonist. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2001;30: 1-6.
 93. Klimiuk P. Effect of repeated infliximab therapy on serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 31, 238-42, 2004.
 94. Breedveld F.C. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63:149-55.
 95. Furst D. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J. Rheumatol.*2003; 30: 2563-71.
 96. Moreland L., Baumgartner S., Schiff M., Tindall E.A., Fleischmann R.M., Weaver AL et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)- Fc fusion protein. *N. Engl. J.Med.* 1997;337: 141-7.
 97. Moreland L., Schiff M., Baumgartner S.W., Tindall E.A., Fleischmann R.M., Bulpitt K.J. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 478-86.
 98. Kalden J, Smolen J. Non-TNF α therapeutic principles in the therapy of RA. Annual European Congress of Rheumatology; Berlin,Germany. Netherlands: Annals of the Rheumatic Diseases, 2004.
 99. Van den Berg and W.B. Joint inflammation and cartilage destruction may occur uncoupled. *Springer Semin. Immunopathol.* 1998;20:49-64.
 100. Bresnihan B., Alvaro-Gracia J.M., Cobby M., Doherty M., Domljan Z., Emery P., et al .Treatment of rheumatoid arthritis.
 101. Dankbar B., Padro T., Leo R., Feldmann B., Kropff M., Mesters R.M. et al. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in paracrine tumor-stromal cell interactions in multiple myeloma. *Blood.* 2000; 95: 2630-6.
 102. Ankara H. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces endothelial grow factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:1521-9.

103. Choy E., Isenberg D., Garrod T., Farrow S., Ioannou Y. and Bird H. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled, dose escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3143-3150.
104. Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K., Kuritany T., Deguchi H., Sato B. et al. Toxicity, Pharmacokinetics and dose-finding study of repetitive treatment with anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. *J. Rheum.* 2003;30: 1426-1235.
105. Leandro M., Edwards J., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 1-5.
106. Edwards J., Leandro M., Cambridge G. B lymphocyte depletion therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders. *Biochemical Society Transactions.* 2002; 30: 824-828.
107. Mohamed D. Metaloproteinasas, inflamación y AR. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 6: 10-16.
108. Hui A., Min W., Tang J., Cruz T. Inhibition of activator protein 1 activity by paclitaxel suppresses interleukin-1- induced collagenase and stromelysin expression by chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism.* 1998; 41: 869-76.
109. Adcock I. Chemokines receptor inhibitors as a novel options in treatment of asthma, Inflammation and Allergy. *J. Immunol.* 2004;3: 257-261.
110. Andrian U. Alpha-4 integrins as therapeutics targets in autoimmune disease *N. Engl. N. Med.* 2003; 348: 68-72.
111. Sundell C. Agix:4207 A Novel Antioxidant and Antiinflammatory Compound Inhibits Progression of Collagen II Arthritis in the Rat. *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2005; 184.
112. Kremer J., Westhovens R., Leon M., Di Giorgio E., Alten R., Steinfeld S. et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T- Cell Activation with Fusion Protein CTLA4-Ig. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1907-15.
113. Liébana Ureña J. *Microbiología oral* (2a. ed.). McGraw-Hill España; 2000.
114. Holt S, Kesavalu L, Walker S, Attardo C. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontology* 2000. 1999;20:168-238.
115. Chu L., Bramanti T., Holt S., Ebersole J. Hemolytic activity in the periodontopathogen, *Porphyromonas gingivalis*: kinetics of enzyme formation and localization. *Infect Immun* 1991; 59: 1932-1940.
116. Handley P., Tipler L. An electron microscope survey of the surface structures and hydrophobicity of oral and non-oral species of the bacterial genus *Bacteroides*. *Arch Oral Biol* 1986; 31: 325-335.

117. Lambe D, Ferguson U, Ferguson D. The Bacteroides glycoalyx as visualized by differential interference contrast microscopy. *Can J Microbiol* 1988; 34: 1189-1 195.
118. Okuda K, Fukumoto Y, Takazoe I, Slots J, Genco RJ. Capsular structures of black-pigmented Bacteroides isolated from human. *Bull Tokyo Dent Coll* 1987; 28: 1-11.
119. Listgarten, Lai C. Comparative ultrastructure of Bacteroides melaninogenicus subspecies. *J Periodont Res* 1979;14:332-340.
120. Mansheim B, Kasper D. Purification and immunochemical characterization of the outer membrane complex of Bacteroides melaninogenicus subspecies asacckarolyticus. *J Infect Dis* 1977; 135: 787-799.
121. Schifferle R, Wilson M, Levine M, Genco R. Activation of serum complement by polysaccharide-containing antigens of Porphyromonas gingivalis. *J Periodont Res*. 1993;28: 248-254.
122. Sundqvist, G, Figdor D, Hanstrom L, Sorlin S, Sandstrom G. Phagocytosis and virulence of different strains of Porphyromonas gingivalis. *Scand J Dent Res* .1991; 99: 117-129.
123. Chen P., Neiders M., Millar S., Reynolds H., Zambon J. Effect of immunization on experimental Bacteroides gingivalis infection in a murine model. *Infect Immun*. 1987; 55: 2534-2537.
124. Haapasalo M, Shah H, Gharbia S, Seddon S, Lounatmaa K. Surface properties and ultrastructure of Porphyromonas gingivalis W50 and pleiotropic mutants. *Scand J Dent Res*. 1989; 97: 355-60.
125. Van Steenberg T., Delamarre F., Namavar E., De Graaff J. Differences in virulence within the species Bacteroides gingivalis. *Antonie van Leeuwenhoek* .1987;56: 236-244.
126. Van Winkelhoff AJ, Appelmeik BJ, Kippuw N, de Graaff J. K-antigens in Porphyromonas gingivalis are associated with virulence. *Oral Microbiol Immunol*. 1993; 8: 259-265.
127. Schifferle R., Chen P., Davern L., Aguirre A., Genco R., Levine MJ. Modification of experimental Porphyromonas gingivalis murine infection by immunization with a polysaccharide- protein conjugate. *Oral Microbiol Immunol*. 1993; 8: 266-271.
128. Choi J., Schifferle R., Yoshimura F., Kim B. Capsular polysaccharide-fimbrial protein conjugate vaccine protects against Porphyromonas gingivalis infection in SCID mice reconstituted with human peripheral blood lymphocytes. *Infect Immun*. 1998; 66: 391-393.
129. Bramanti T, Wong G, Weintraub S, Holt S. Chemical characterization and biologic properties of lipopolysaccharide from Bacteroides gingivalis strains W50, W83, and ATCC 33277. *Oral Microbiol Immunol*. 1989; 4: 183-192.
130. Fujiwara T, Ogawa T, Sobue S, Hamada S. Chemical, immunobiological and antigenic characterizations of lipopolysaccharides from Bacteroides gingivalis strains. *J Gen Microbiol*. 1990; 136: 319-326.

131. Johne B, Olsen I, Bryn K. Fatty acids and sugars in lipopolysaccharides from *Bacteroides intermedius*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides loescheii*. *Oral Microbial Immunol.* 1988; 3: 22-37.
132. Koga T, Nishihara T, Fujiwara T, Nisizawa T, Okahashi N, Noguchi T, Hamada S. Biochemical and immunobiological properties of lipopolysaccharide (LPS) from *Bacteroides gingivalis* and comparison with LPS from *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1985; 47: 638-647.
133. Nair B, Mayberry W, Dziak R, Chen E, Levine M, Hausmann E. Biological effects of a purified lipopolysaccharide from *Bacteroides gingivalis*. *J Periodont Res.* 1983; 18: 40-49.
134. Ogawa T, Hamada S. Hemagglutinating and chemotactic properties of synthetic peptide segments of fimbrial protein from *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun.* 1994; 62: 3305-3310.
135. Hamada S, Ogawa T, Shimauchi H, Kusumoto Y. Induction of mucosal and serum immune responses to a specific antigen of periodontal bacteria. *Adv Exp Med Biol.* 1992; 327: 71-81.
136. Isogai E, Isogai H, Takagi S, Ishii N, Fujii N, Kimura K, Hayashi M, Yoshimura E. Fimbriae-specific immune response in various inbred mice inoculated with *Porphyromonas gingivalis* 381. *Oral Microbial Immunol.* 1994; 9: 118-122.
137. Kusumoto Y, Ogawa T, Hamada S. Generation of specific antibody-secreting cells in salivary glands of BALB/c mice following parenteral or oral immunization with *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *Arch Oral Biol.* 1993; 38: 361-367.
138. Ogawa T, Kusumoto Y, Kiyono H, McGhee J, Hamada S. Occurrence of antigen-specific B cells following oral or parenteral immunization with *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *Int Immunol.* 1992; 4: 1003-1010.
139. Ogawa T, Mori H, Yasuda K, Hasegawa M. Molecular cloning and characterization of the genes encoding the immunoreactive major cell-surface proteins of *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett.* 1994; 120: 23-30.
140. Ogawa T, Shimauchi H, Hamada S. Mucosal and systemic immune responses in BALB/c mice to *Bacteroides gingivalis* fimbriae administered orally. *Infect Immun.* 1989; 57: 3466-3471.
141. Ogawa T, Kusumoto Y, Hamada S, McGhee J, Kiyono H. *Bacteroides gingivalis*-specific serum IgG and IgA subclass antibodies in periodontal diseases. *Clin Exp Immunol.* 1990; 82: 318-325.
142. Yoshimura F, Sugano T, Kawanami M, Kato H, Suzuki T. Detection of specific antibodies against fimbriae and membrane proteins from the oral anaerobe *Bacteroides gingivalis* in patients with periodontal diseases. *Microbiol Immunol.* 1987; 31: 935-941.
143. Carranza F, Newman M, Takei H, Klokkevold P. Carranza. México: McGraw-Hill; 2010.

144. Birkedal H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J. Periodontal Res.* 1993; 28:500–510.
145. Birkedal-Hansen, H., et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1993; 4:197–250.
146. Graves, D. T., and D. Cochran. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J. Periodontol.* 2003; 74: 391–401.
147. Holt, S., Ebersole J. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the “red complex,” a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol.* 2005; 38:72–122.
148. Socransky, S., Haffajee A., Cugini M., Smith C., Kent R. Microbial complexes in subgingival plaque. *J. Clin. Periodontol.* 1998; 25: 134–144.
149. Ximenez F., Haffajee L., Socransky S. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2000; 27:648–657.
150. Guyodo H, Meuric V, Pottier L, Martin B, Faili A, Pers J et al. Colocalization of *Porphyromonas gingivalis* with CD4+ T cells in periodontal disease. *FEMS Immunology & Medical Microbiology.* 2011;64(2):175-183.
151. Mercado F., Marshall R., Bartold P. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review *J Clin Periodontol* 2003;30:761–72.
152. Kasser U., Gleissner C., Dehne F., Michel A., Willershausen-Zonnchen B., Bolten. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2248–51
153. Malmstrom M, Calonius P. Teeth loss and the inflammation of teeth-supporting tissues in rheumatoid disease. *Scand J Rheumatol* 1975;4:49–55.
154. Oldstone M. Molecular mimicry and autoimmune disease *Cell.* 1987; 50:819-820.
155. Hunter W. Oral Sepsis as a Cause of Disease. *Br Med J.* 1900; 2:215–216.
156. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon T. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol.* 2008; 35:70–76.
157. Scher J., Ubeda C., Equinda M., Khanin R., Buischi Y., Viale A., Lipuma L., Attur M., Pillinger ., Weissmann G., et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:3083–3094.
158. Dissick A., Redman R., Jones M., Rangan., Reimold A, Griffiths GR, Mikuls TR, Amdur RL, Richards JS, Kerr GS. Association of

- periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Periodontol.* 2010; 81:223–230.
159. Helminen E., Laine V. The relationship between periodontal findings and articular involvement in a group of subjects suffering from rheumatoid arthritis. *Proc Finn Dent Soc.* 1973; 69:52-55.
160. Rosenstein E., Greenwald R., Kushner L., Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 2004; 28:311–318.
161. Scher J., Bretz W., Abramson S. Periodontal Disease and Subgingival Microbiota as Contributors for RA Pathogenesis: Modifiable Risk Factors?. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(4):424-429.
162. Hitchon C., Chandad F., Ferucci E., Willemze A., Ioan A., van der Woude D., Markland J., Robinson D., Elias B., Newkirk M., Toes R., Huizinga T., El H.: Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol.* 2010; 37:1105-1112.
163. de Smit M., Brouwer E., Vissink A., van Winkelhoff A. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe.* 2011; 17:196-200.
164. Wegner N., Wait R., Sroka A., Eick S., Nguyen K., Lundberg K., Kinloch A., Culshaw S., Potempa J., Venables P. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2662-2672.
165. Seror R., Le Gall S., Bonnaure M., Schaeffer T., Cantagrel A., Minet J., et al. Association of Anti- *Porphyromonas gingivalis* Antibody Titers With Nonsmoking Status in Early Rheumatoid Arthritis: Results From the Prospective French Cohort of Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2015;67(7):1729-1737.
166. Mikuls T., Payne J., Reinhardt R., Thiele G., Maziarz E., Cannella A., et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9:38–42.
167. Arvikar S., Collier D., Fisher M., Unizony S., Cohen G., McHugh G., et al. Clinical correlations with *Porphyromonas gingivalis* antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:109.

168. Mikuls T., Thiele G., Deane K., Payne J., O'Dell J., Yu F., et al. Porphyromonas gingivalis and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3522–30.
169. Smit M., Westra J., Vissink A., Doornbos B., Brouwer E., van Winkelhoff A. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther* 2012;14.
170. Schellekens G., Visser H., de Jong B., van den Hoogen F., Hazes J., Breedveld F., et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum*. 2000;43:155–63.
171. McGraw W., Potempa J., Farley D., Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase. *Infect Immun* 1999;67:3248–56.
172. Schellekens G., de Jong B., van den Hoogen F., van de Putte L., van Venrooij W. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273–81.
173. Aletaha D., Neogi T., Silman A., Funovits J., Felson D., Bingham C., Birnbaum N., Burmester G., Bykerk V., Cohen M., Combe B., Costenbader K., Dougados M., Emery P., et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:2569-2581.
174. Oukka M. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 126-129
175. Scher J., Abramson S. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis, and rheumatoid arthritis: what triggers autoimmunity and clinical disease? *Arthritis Res Ther*. 2013; 15:122
176. De Pablo P., Dietrich T., McAlindon T. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008;35:70–6.
177. Chen H., Huang N., Chen Y., Chen T., Chou P., Lee Y., et al. Association between a history of periodontitis and the risk of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1206–11.
178. Scher J., Ubeda C., Equinda M., Khanin R., Buischi Y., Viale A., et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3083–94.
179. Pischon N., Pischon T., Kroger J., Gulmez E., Kleber B., Bernimoulin J., et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*. 2008;79:979–86.

180. Demmer R., Molitor J., Jacobs D., Michalowicz B. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Clin Periodontol* 2011;38:998–1006.
181. Weissmann G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004;10: S26–31.
182. Carson D., Chen P., Kipps T. New roles for rheumatoid factor. *J Clin Invest* 1991;87:379–83.
183. Havemose A., Westergaard J., Stoltze K., Danneskiold-Samsoe B, Locht H, Bendtzen K, et al. Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2006;77:280–8.
184. Bozkurt F., Yetkinay Z., Berker E., Tepe E., Akkus S. Anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A preliminary report. *Cytokine*. 2006; 35(3-4):180-185.
185. Erciyas K., Sezer U., Ustun K., Pehlivan Y., Kisacik B., Senyurt SZ, Tarakcioglu M, Onat AM. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis*. 2013; 19:394–400.
186. Ribeiro J., Leao A., Novaes A. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. 2005; 32:412–416.
187. Al M., Bissada N., Bordeaux J., Sue J., Askari A. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007; 13:134–137.
188. Totaro M., Cattani P., Ria F., Tolusso B., Gremese E., Fedele A. et al. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: analysis of various compartments including the synovial tissue. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):66.
189. Liao F., Li Z., Wang Y., Shi B., Gong Z., Cheng X. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Medical Hypotheses*. 2009;72(6):732-735.
190. Arvikar S., Collier D., Fisher M., Unizony S., Cohen G., McHugh G. et al. Clinical correlations with *Porphyromonas gingivalis* antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):109.
191. Moreno J., Vázquez G., López J., López R., Medina F. Hacia un tratamiento no empírico de la artritis reumatoide basado en su patogenia molecular. *Reumatología Clínica*. 2008;4(1):19-31.

