



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ASOCIACIÓN ETIOPATOGÉNICA EN ARTRITIS
REUMATOIDE Y PERIODONTITIS.

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:

ESTEFANÍA ARELLANO RODRÍGUEZ

TUTOR: Esp. ALEJANDRO MACARIO HERNÁNDEZ

ASESORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ

MÉXICO, Cd. Mx.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Agradezco a Dios por haberme permitido llegar a este momento y por todas las bendiciones que me ha dado, sobre todo por haberme dado la bendición más grande que es mi familia.

Mamá: No me alcanzan las palabras para describir y para decirte todo lo que quisiera, me siento muy orgullosa y cada día le doy gracias a Dios por elegirte a ti como mi mamá, quiero darte las gracias por ser mi guía, mi amiga, mi compañera, mi ejemplo, por estar conmigo en las buenas y en las malas, por no soltarme nunca, por alentarme siempre a ser una mejor persona, por apoyarme en todas mis decisiones, en todas mis locuras en lo bueno y en lo malo también, porque eres la única persona que siempre ha estado y sé que estará conmigo incondicionalmente, este logro es tuyo, porque sin tus sacrificios, sin tu amor y sin tu apoyo nunca lo hubiera logrado.

Má espero algún día llegar a ser un poco de todo lo que tú eres. Te amo inmensamente. Infinitas gracias mami.

A mi hermana Andy, gracias por ser mi compañera de vida, mi mejor amiga, mi alcahueta siempre en todas mis locuras, por apoyarme siempre y por ser la mejor hermana que pude haber tenido, estoy muy orgullosa de todo lo que eres.

Gracias por existir.

A mi tía Paty y mi tío Ernesto que siempre han sido mis ángeles terrenales, y que me han apoyado no solo en esta etapa, sino en toda mi vida, gracias por todo lo que me han dado.

A mi familia, siempre he pensado que soy muy afortunada porque Dios me dio a la mejor familia, estoy muy orgullosa de tenerlos a todos y cada uno de ustedes



en mi vida, todos formaron parte de esto y quiero agradecerles por ser un apoyo incondicional siempre.

A mi abuelo Memo, en donde quiera que estés, sé que estarías orgulloso de este logro y celebrando conmigo, gracias por darme la mejor familia.

A mi tía Mago por ser un gran apoyo siempre, Maguito eres un ángel y doy gracias a Dios por que formas parte de mi vida. Gracias por todo lo que has hecho por mí.

A mi Papá, Monchis gracias por todos esos buenos consejos y por siempre tener las palabras adecuadas en todo momento para mí.

A todos mis amigos y amigas que me acompañaron y me apoyaron en estos 5 años, Vale, Clau, Jessy, Zay, gracias por tantas aventuras, risas, llantos, ustedes hicieron que estos años fueran los más increíbles en mi vida, lo logramos! Y a todos mis demás amigos que estuvieron y caminaron conmigo a lo largo de estos años, gracias por su apoyo.

A cada persona que formo parte en algún momento de este camino, y que me ayudó a crecer y a ser mejor persona, gracias.

A mi tutor el Esp. Alejandro Macario Hernández y mi asesora la Mtra. Claudia Patricia Mejía Velázquez por su paciencia, tiempo y dedicación para lograr este trabajo. Gracias

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrirme las puertas y darme un lugar, me siento muy orgullosa de formar parte de la mejor Universidad.

“Por mi raza hablará el espíritu”



ÍNDICE

INTRODUCCION	6
OBJETIVO	8
CAPÍTULO I. SISTEMA INMUNE.....	9
1.1 Inmunidad innata/nativa o natural	9
1.1.1 Componentes celulares de la inmunidad innata	10
1.2 Inmunidad adaptativa.....	10
1.2.1 Características de la respuesta adaptativa	11
1.2.2 Componentes celulares del sistema inmune adaptativo	11
1.3 Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)	14
1.4 Citocinas	15
CAPÍTULO II. TOLERANCIA INMUNITARIA.....	16
2.1 Tolerancia central	16
2.2 Tolerancia periférica	16
2.3 Tolerancia de los linfocitos T	17
2.4 Tolerancia de los linfocitos B	18
CAPÍTULO III. AUTOINMUNIDAD	20
3.1 Anomalías inmunitarias que conducen a la autoinmunidad	20
3.2 Características generales de las enfermedades autoinmunes.....	20
3.3 Factores para el desarrollo de la autoinmunidad	22
3.3.1 Genética	22
3.3.2 Infecciones	23
CAPÍTULO IV. CITRULINACIÓN	24
CAPÍTULO V. ARTRITIS REUMATOIDE.....	26



5.1 Etiología	27
5.2 Patogenia.....	28
5.3 Cuadro clínico y complicaciones.....	31
5.4 Manifestaciones extra articulares.....	32
5.5 Diagnóstico y pruebas de laboratorio.....	34
5.6 Tratamiento.....	35
CAPÍTULO VI. RELACIÓN ETIOPATOGÉNICA EN ARTRITIS REUMATOIDE Y PERIODONTITIS.....	40
6.1 Enfermedad periodontal.....	40
6.2 Placa dental	40
6.3 Microorganismos en la enfermedad periodontal	41
6.4 <i>Porphyromona gingivalis</i>	42
6.4.1 Factores de virulencia.....	43
6.4.2 Cápsula.....	44
6.4.3 Envoltura celular	45
6.4.4 Lipopolisacáridos	46
6.4.5 Fimbrias	47
6.4.6 proteasas	47
6.4.6.1 Proteasas tiólicas.....	48
6.5 <i>Porphyromona gingivalis</i> asociada a la artritis reumatoide	49
CONCLUSIONES	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55



INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han hecho un gran número de investigaciones enfocadas a establecer la existencia de una asociación entre la enfermedad periodontal y algunas enfermedades sistémicas, entre ellas la artritis reumatoide.

Durante las últimas dos décadas se muestra una importante relación entre la artritis reumatoide (AR) y la periodontitis y numerosos estudios demuestran una elevada frecuencia de periodontitis en pacientes con AR en comparación con sujetos sin ella.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la artritis reumatoide es una enfermedad sistémica crónica de naturaleza autoinmune en la que el mismo organismo produce anticuerpos que atacan el funcionamiento de diferentes órganos del cuerpo humano, se caracteriza por una afectación de la membrana sinovial de las articulaciones, los tendones y algunos sitios extra articulares. El curso natural de la enfermedad avanza hacia la destrucción de cartílago y hueso articular, lo que se expresa clínicamente como dolor y disminución de la movilidad articular.

Por otro lado, la OMS y la Academia Mexicana de Periodontología, definen la periodontitis como una enfermedad infecciosa que produce inflamación de los tejidos de soporte del diente. Iniciada por una acumulación de placa microbiológica y de origen multifactorial que incluye: predisposición genética, respuesta del huésped, complicaciones médicas y factores ambientales. Se caracteriza por una pérdida de inserción del ligamento periodontal al cemento que lleva a la formación de bolsas periodontales, resorción de hueso alveolar, recesión gingival, migración dental, abscesos y finalmente a la pérdida del diente.



En la enfermedad periodontal la expresión de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) conduce a la propagación de la inflamación y a la liberación de altos niveles de otros mediadores inflamatorios que dan como resultado la destrucción ósea.

Aunque por mecanismos diferentes, en ambas enfermedades ocurren reacciones inmunes en áreas tejido conjuntivo y tejido óseo.

La posible relación etiopatogénica entre AR y periodontitis radica en el rol que desempeñan las bacterias asociadas a periodontitis en el proceso de *citrulinación de péptidos* (modificación postproducción de residuos de arginina en citrulina) que a su vez fomentan la producción de anticuerpos anti-proteínas citrulinadas las cuales están relacionadas con la patogenia y severidad de la enfermedad.

Específicamente la bacteria *Porphyromona gingivalis* (bacteria Gram negativo) es considerada la más importante en el desarrollo de periodontitis, además de ello, es la única bacteria que expresa la enzima *peptidil arginina deiminasa* (PAD) responsable del proceso de citrulinación. Se ha sugerido que la infección con este microorganismo podría desencadenar el inicio y fomentar el progreso de la AR debido a que facilita la formación de autoantígenos y la expresión de autoanticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA) que son específicos y casi exclusivos de la AR.



OBJETIVO

El propósito del presente trabajo fue realizar una revisión detallada acerca de la literatura existente que señala asociaciones etiopatogénicas entre artritis reumatoide y periodontitis.

CAPÍTULO I. SISTEMA INMUNE

El sistema inmune es un conjunto de moléculas, células, órganos y tejidos en el interior de un organismo que le permiten mantener la homeostasis o equilibrio interno frente a agresiones externas, ya sean de naturaleza biológica (agentes patógenos), físico-química (como contaminantes o radiaciones), e internas (células cancerosas).^{1 2 3}

La función fisiológica del sistema inmune es la defensa contra los microorganismos infecciosos que abundan en el ambiente, mediante la respuesta inmune.²

Las alteraciones del sistema inmune pueden presentarse como inmunodeficiencias que predisponen al individuo a ser blanco fácil para las infecciones, o como hipersensibilidad y autoinmunidad, en cuyo caso el sistema inmune puede causar a si mismo lesiones y daños tisulares.^{1,2}

1.1 Inmunidad innata/nativa o natural

Se conoce a la respuesta inmune innata como la primera línea de defensa del huésped frente a los microorganismos. Este sistema lleva ese nombre debido a que sus mecanismos efectores existen aún antes de que ocurra la infección. Este tipo de inmunidad no tiene memoria ni especificidad para antígenos. Ofrece defensas al organismo por medio de dos reacciones principales: Inflamación y defensa antivírica. (figura 1).²

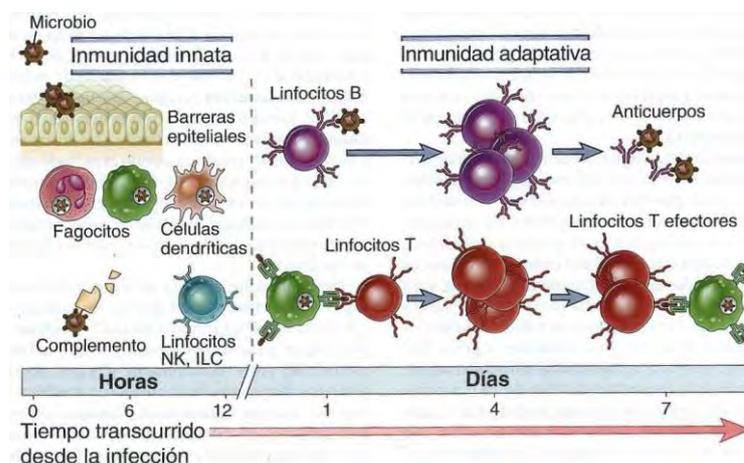


Figura 1. Esquema de los componentes de la inmunidad innata y adaptativa.



1.1.1 Componentes de la inmunidad innata

Barreras epiteliales

Bloquean la entrada de microorganismos.⁴

Células fagocíticas

Son macrófagos y neutrófilos que llegan rápidamente al sitio de infección, fagocitan y destruyen microbios y sustancias ofensivas.⁴

Células dendríticas

Células presentadoras de antígenos, detectan microorganismos y células dañadas y estimulan la secreción de citocinas, mediadoras de la inflamación.⁴

Mastocitos

Células innatas, parecidas a los linfocitos. Son células productoras de los mediadores de la inflamación.⁴

Proteínas plasmáticas

Sus principales funciones son: inflamación, Opsonización de microorganismos y lisis bacteriana.⁵

Proteína C reactiva

Esta proteína puede unirse a los fosfolípidos de las cápsulas bacterianas, actuando como opsonina.⁵

Inflamación

El objetivo de la inflamación es restringir la infección o agresión en un solo sitio, evitando que se propague a otros tejidos. Durante la inflamación se liberan citocinas que estimulan a la inmunidad adaptativa para poder eliminar al patógeno, ya que muchas veces la inmunidad innata no logra controlar completamente la infección.^{4, 5}

1.2 Inmunidad adaptativa

Esta entra en acción cuando se han superado una o más barreras físicas y la respuesta inmune innata no es capaz de detener al microorganismo.⁴



Esta inmunidad adaptativa se lleva a cabo principalmente por dos tipos de linfocitos: linfocito B y el linfocito T.⁴

Existen dos tipos de inmunidad adaptativa:

- Inmunidad celular
- Inmunidad humoral

1.2.1 Características de la respuesta adaptativa

Tabla 1. Características de las respuestas inmunitarias adaptativas.²

Diversidad	Capacita al sistema inmune para responder a una gran variedad de microorganismos.
Especificidad	Asegura que la respuesta inmune frente a un antígeno, se dirija a ese antígeno.
Memoria	Aumenta la capacidad de combatir infecciones repetidas por el mismo microorganismo.
Especialización	Genera respuestas óptimas para la defensa contra diferentes tipos de microorganismos.
Autolimitación	Permite al sistema inmune recuperarse de una respuesta de manera que pueda responder de manera eficaz a los microorganismos con los que se encuentre de nuevo.
Ausencia de autoreactividad	Permite al sistema inmune reconocer lo propio de lo extraño y no reaccionar frente a sustancias antigénicas propias.

1.2.2 Componentes celulares del sistema inmune adaptativo.

Las principales células de sistema inmune adaptativo son los linfocitos, las células presentadoras de antígenos y las células efectoras.²

Linfocito T

Estas células se originan de las células hematopoyéticas. Constituyen 70 a 80% de los linfocitos normales presentes en sangre.⁴

Las células T tienen un receptor de membrana, conocido como receptor antigénico de las células T (TCR). Mediante este receptor, los linfocitos T son capaces de identificar el antígeno de forma específica.⁴

Son las células responsables de un tipo de inmunidad que se conoce como "inmunidad celular".⁴

Los linfocitos T incluyen dos subtipos fundamentales:

Linfocitos T que son portadores de la molécula CD4 en su membrana plasmática los cuales son llamados Linfocitos T CD4+, su función consiste en ayudar a que tanto los linfocitos T como los linfocitos B y los fagocitos funcionen correctamente.^{3,4}

Linfocitos T que expresan la molécula CD8 y reciben el nombre de Linfocitos T CD8+, su función es la lisis de las células que presentan péptidos extraños al organismo y también son capaces de destruir células tumorales.^{3,4} Figura 2

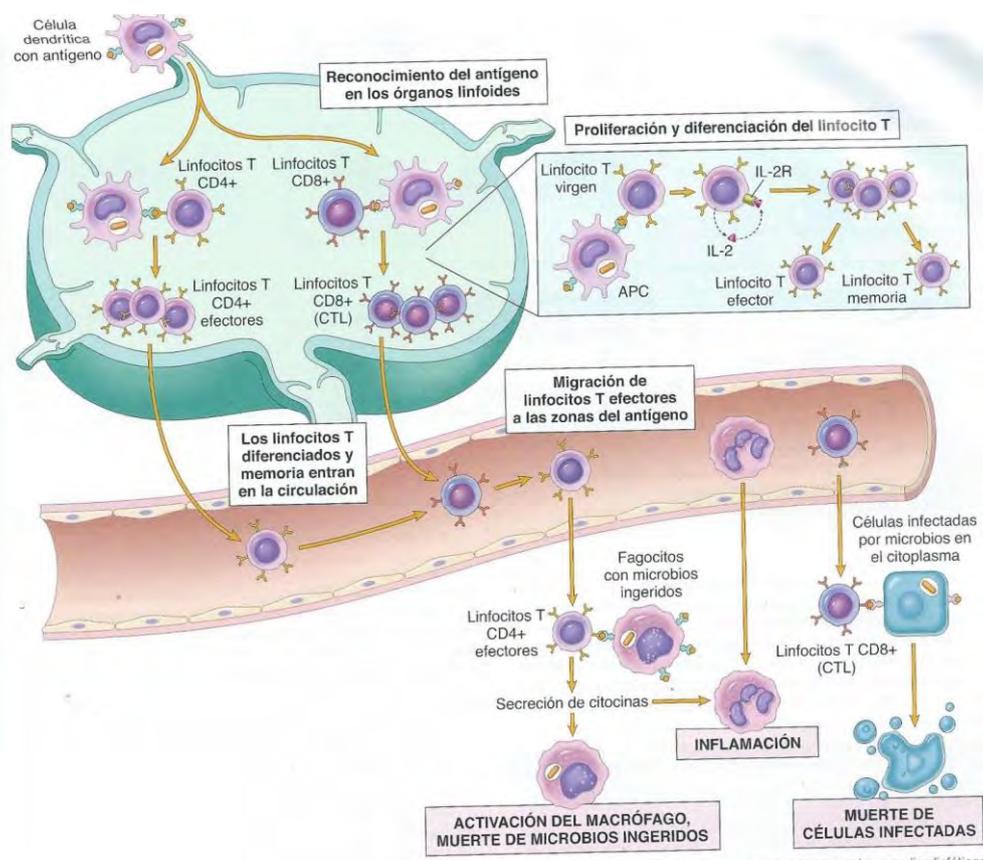


Figura 2. Esquema de Inmunidad celular.²

Linfocito B

Los linfocitos B representan cerca del 5 al 15 % de células circulantes en sangre. La principal característica de los linfocitos B es su capacidad para producir "anticuerpos" o "inmunoglobulinas". Estas moléculas constituyen el receptor específico para el antígeno de las células B. La mayoría de las células B que circulan en la sangre expresan dos isotipos de inmunoglobulinas: IgM e IgD, presentes en la superficies de todos los linfocitos B. Las células B que producen IgG, IgA e IgE se encuentran en su mayor parte en la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo.^{1, 4}

Son las células responsables de un tipo de inmunidad que se conoce como "inmunidad humoral", siempre mediada por inmunoglobulinas que funcionan como anticuerpos. La activación de los linfocitos B debido al contacto con un antígeno da lugar a su división y maduración en forma de células plasmáticas (plasmocitos) las cuales son capaces de sintetizar y secretar anticuerpos específicos para el antígeno que indujo su formación.⁴ Figura 3

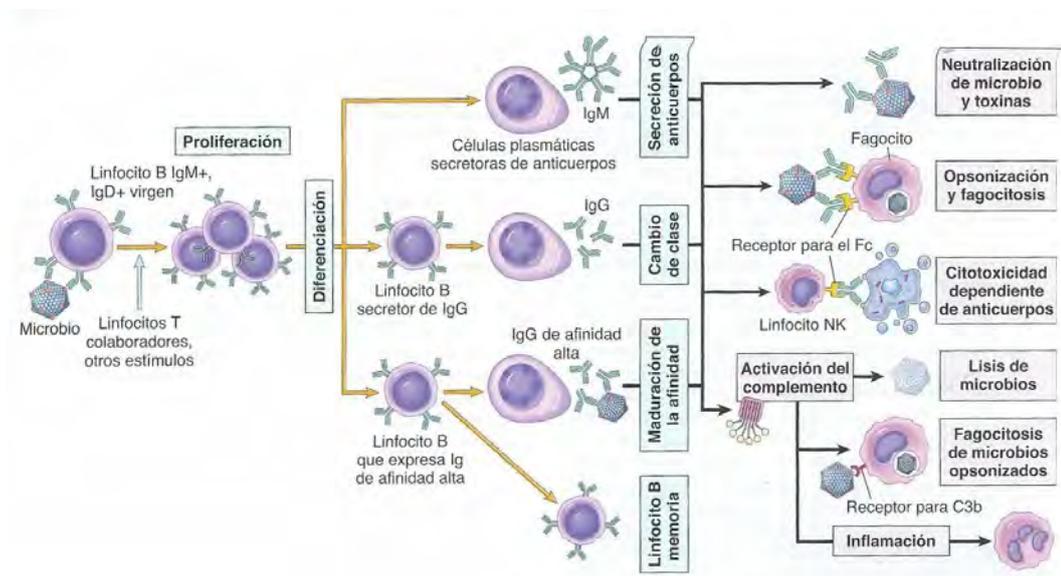


Figura 3. Esquema de inmunidad humoral.²

Células presentadoras de antígenos.

Células dendríticas.^{4, 5}

Células efectoras.

Neutrófilos o monocitos polimorfonucleares

Monocitos/macrófagos

Células *Natural killer* (NK)

1.3 Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)

La función de las células del MHC es mostrar fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos, para su reconocimiento por los linfocitos T.⁴

Moléculas MHC I

Estas moléculas muestran péptidos que derivan de proteínas, como antígenos víricos y tumorales, que se localizan en el citoplasma y se producen en la célula, los péptidos asociados a la clase I son reconocidos por los linfocitos T CD8+.^{2, 3}

Moléculas MHC II

Estas moléculas presentan antígenos que se interiorizan en vesículas y que suelen derivar de microorganismos extracelulares y proteínas solubles que son reconocidos por los linfocitos T CD4+. (figura 4).⁴

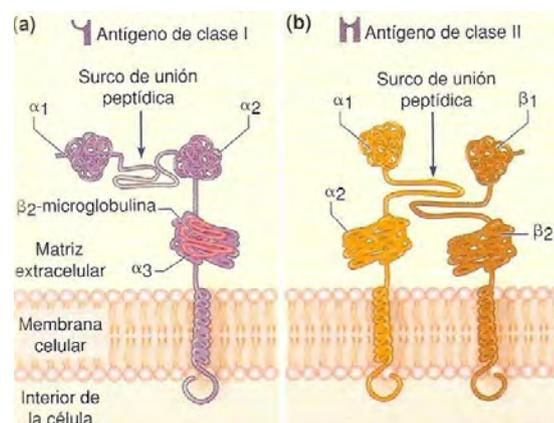


Figura 4. Esquema de moléculas MHC I y MHC II.



1.4 Citocinas

Las citocinas se producen al tener contacto con microorganismos y estímulos, que inducen la inflamación e inhiben la replicación de los virus.¹

Muchas interacciones y funciones celulares de los leucocitos están mediadas por proteínas secretadas llamadas citocinas.

Las citosinas se clasifican en 5 categorías.

- Mediadoras de la inmunidad natural: IL-1, TNF- α , IL-6 e interferones tipo I.
- Reguladoras del desarrollo, activación y diferenciación de linfocitos: IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-15.
- Activadoras de las células inflamatorias: IFN γ , TNF- β .¹
- Que afectan el movimiento de los leucocitos también llamadas quimiocinas.
- Estimuladoras de la hematopoyesis mediante acción sobre las células hematopoyéticas progenitoras.¹

CAPÍTULO II. TOLERANCIA INMUNITARIA

Es la falta de respuesta a un antígeno inducida por la exposición anterior a ese antígeno. ^{2,3}

La autotolerancia, es la falta de respuesta a los propios antígenos, ocasiona reacciones inmunitarias contra antígenos propios. Es una propiedad fundamental del sistema inmune, y no tolerar lo propio da lugar a reacciones inmunitarias contra antígenos propios (autoantígenos). ^{1, 2,3}

2.1 Tolerancia central

Los clones de linfocitos T y B autorreactivos que reconocen antígenos propios durante su fase de maduración en los órganos linfoides centrales, son eliminados o convertidos en linfocitos inocuos. ^{2, 4,5}

2.2 Tolerancia periférica

Ésta se induce cuando los linfocitos maduros reconocen antígenos propios y mueren por apoptosis, o son incapaces de activarse cuando se expone ante un antígeno. ²

La tolerancia periférica también la mantienen linfocitos T reguladores que suprimen a los linfocitos específicos frente a antígenos propios. (figura 5). ^{1,2}

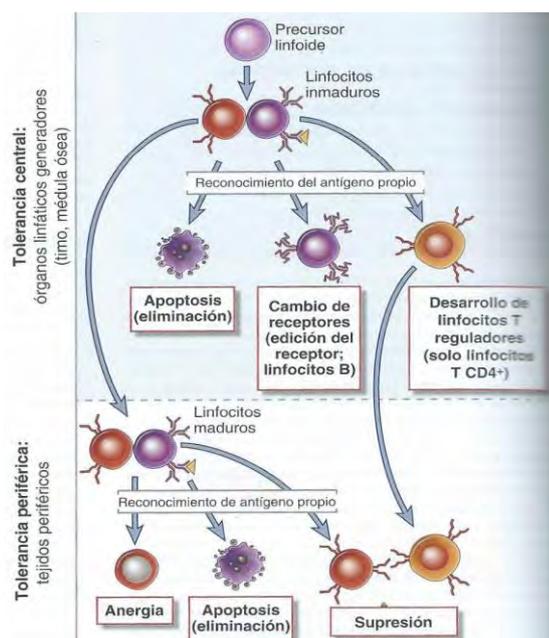


Figura 5. Esquema de tolerancia central y periférica.

2.3 Tolerancia de los linfocitos T

Tolerancia central de linfocitos T

Durante su maduración en el timo, muchos linfocitos T inmaduros que reconocen antígenos son eliminados y algunas de las células supervivientes de la línea CD4⁺ evolucionan a *linfocitos T reguladores*. (figura 6).^{2, 3,4}

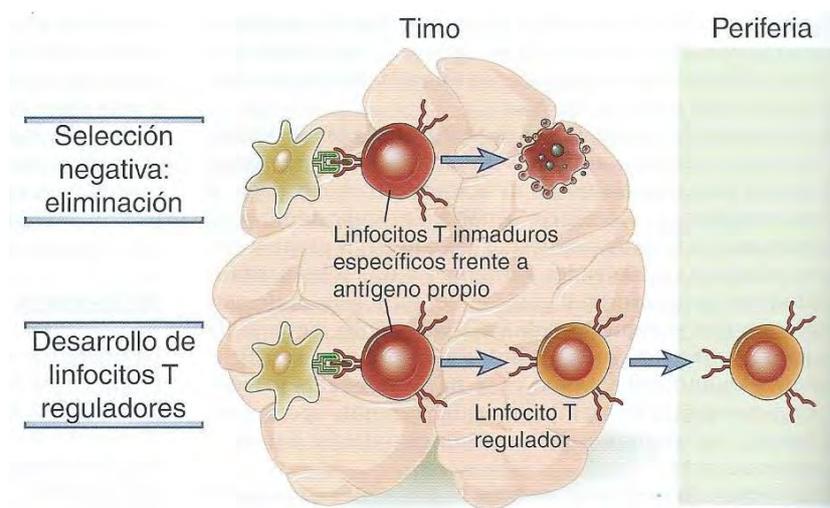


Figura 6. Tolerancia central de linfocitos T.

Tolerancia periférica de los Linfocitos T

Los mecanismos de tolerancia son: 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.²

Delección clonal

Es la pérdida, eliminación o supresión de los clones de linfocitos T y B durante su maduración.⁴

Anergia clonal

A los linfocitos que reconocen antígenos propios se les puede hacer perder su capacidad de respuesta funcional.^{2,4}

Supresión periférica por células T

Los linfocitos T reguladores suprimen las respuestas inmunitarias y mantienen la tolerancia frente a lo propio.⁴

Mecanismo principal para la prevención de enfermedades autoinmunitarias. (figura 7).²

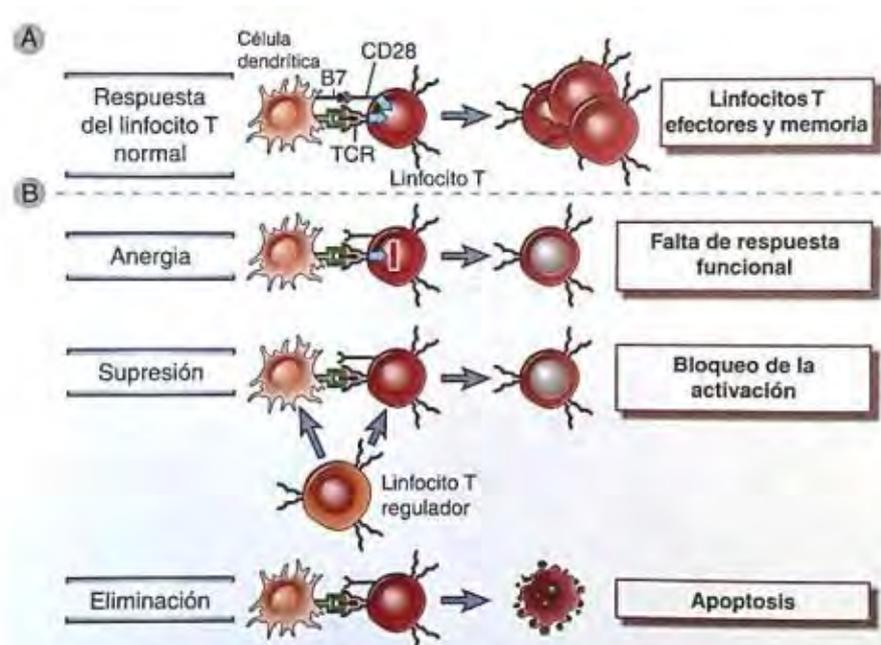


Figura 7. Esquema de los mecanismos para evitar la reactividad contra tejidos propios.

2.4 Tolerancia de los linfocitos B

Tolerancia central de los linfocitos B

Mecanismo más importante para asegurar la autotolerancia.

Durante su maduración en la médula ósea los linfocitos B inmaduros que reconozcan autoantígenos con gran afinidad son eliminados o cambian de especificidad.^{2, 4}

Edición del receptor

Cuando los linfocitos B inmaduros reconocen antígenos propios o cuando el antígeno se muestra en forma multivalente se entrecruzan receptores para el antígeno, esto hace que se envíen señales intensas a las células.²

Eliminación

Si la edición fracasa, los linfocitos B inmaduros pueden morir por apoptosis. (figura 8).²

Anergia

Si los linfocitos B reconocen antígenos propios débilmente, las células pierden su capacidad de respuesta funcional y salen de la médula en estado refractario.²

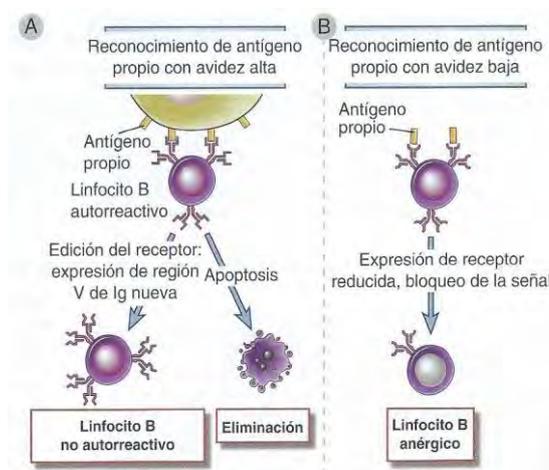


Figura 8. Esquema de tolerancia central en linfocitos B.

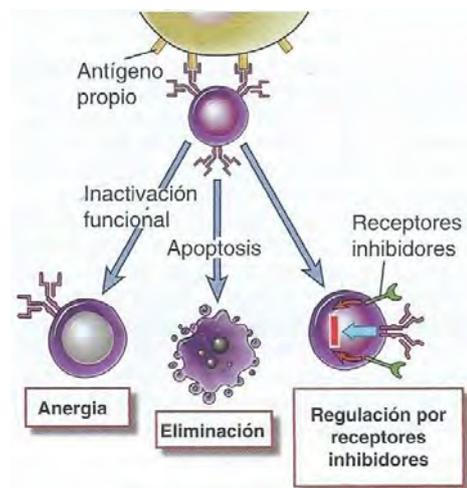


Figura 9. Esquema de tolerancia periférica de linfocitos B.

Tolerancia periférica de los linfocitos B

Los linfocitos B maduros que reconocen antígenos propios en los tejidos periféricos sin linfocitos T cooperadores específicos pueden perder su capacidad de respuesta funcional o morir por apoptosis.^{2,3,4}

Anergia y eliminación

Algunos linfocitos B autorreactivos que son estimulados repetidamente por antígenos propios pierden su capacidad de respuesta ante una activación adicional. (figura 9).²



CAPÍTULO III. AUTOINMUNIDAD

La autoinmunidad es el proceso por el cual el sistema inmune ejerce una respuesta contra un antígeno propio, desencadenando un proceso patológico.^{4, 6}

El fundamento de la autoinmunidad se basa en el cómo la tolerancia frente a lo propio fracasa y cómo se activan los linfocitos autorreactivos.⁶

Los genes predisponentes pueden romper los mecanismos de tolerancia frente a lo propio, y la infección de los tejidos promoverá la migración de linfocitos autorreactivos y activación de estas células, lo que provocará una lesión tisular. Esta lesión tisular también puede alterar la forma en que los antígenos propios se muestran al sistema inmune, lo que lleva al fracaso de la tolerancia frente a lo propio.⁵

3.1 Anomalías inmunitarias que conducen a la autoinmunidad.

Tolerancia o regulación defectuosa

Cuando los linfocitos T o B fallan en sus mecanismos de autotolerancia, habrá un desequilibrio entre la activación y el control del linfocito, y esta es la causa de todas las enfermedades autoinmunes.^{2,4}

Algunos mecanismos que pueden contribuir al fallo de la autotolerancia:

- Defectos en la eliminación de linfocitos T o B.^{2,4}
- Número y funciones defectuosas de los linfocitos T reguladores.^{2,4}
- Apoptosis defectuosa de linfocitos autorreactivos maduros.^{2,4}
- Función inadecuada de los receptores inhibidores.^{2,4}

3.2 Características generales de las enfermedades autoinmunes.

- 1 Las enfermedades autoinmunes pueden ser sistémicas o específicas de órganos. Dependiendo de la distribución de los autoantígenos que reconozcan.²
- 2 Muchos mecanismos efectores son responsables de la lesión tisular en diferentes enfermedades autoinmunes.²

- 3 Las enfermedades autoinmunes tienden a ser crónicas, progresivas y se pueden perpetuar a sí mismas.²

Presentación anormal de antígenos propios

Estas anomalías consisten en que habrá una mayor persistencia de antígenos propios que normalmente se eliminan, cambios estructurales, estrés o lesión celular.²

Inflamación como respuesta inmunitaria innata.

Las infecciones o lesiones celulares desencadenan reacciones inmunitarias innatas con inflamación. Esto puede contribuir al desarrollo de la enfermedad autoinmune. (figura 10).^{2,3}

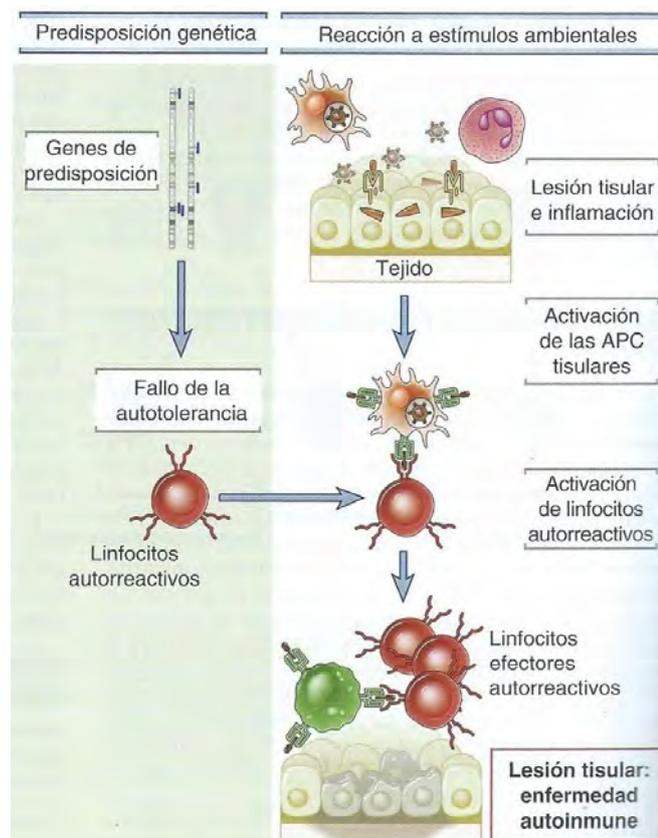


Figura 10. Esquema de los mecanismos propuestos de la inmunidad.



3.3 Factores para el desarrollo de la autoinmunidad.

3.3.1 Genética

La mayoría de las enfermedades autoinmunes son en los individuos que heredan múltiples polimorfismos fénicos que contribuyen a ser propensos a la enfermedad, estos genes junto con factores ambientales, provocan la enfermedad.^{1, 2,4}

Relación del MHC con la autoinmunidad

Entre los genes que se asocian a la autoinmunidad, los más fuertes son con los genes del MHC.^{2, 3,4}

Su función principal es la presentación antigénica de los linfocitos T. El conjunto de alelos del MHC que cada individuo hereda, modela el repertorio de linfocitos que emigran exitosamente al timo para cumplir sus funciones.¹

Algunos de los genes asociados a enfermedades autoinmunes humanas son:

PTPN22

Una variante de la tirosina fosfatasa, que sustituye una arginina por un triptófano, se asocia a la artritis reumatoide, la diabetes tipo I y otras enfermedades autoinmunes. Es el gen más implicado en la autoinmunidad.^{2, 3,4}

NOD2

Es un detector citoplasmático de los péptidoglucanos bacterianos y se expresa en las células epiteliales intestinales.^{2, 3}

Receptor para la IL-23.

Polimorfismos en este se asocian a enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis.²

3.3.2 Infecciones

Las infecciones víricas y bacterianas pueden contribuir al desarrollo y la exacerbación de la autoinmunidad. (figura 11).²

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

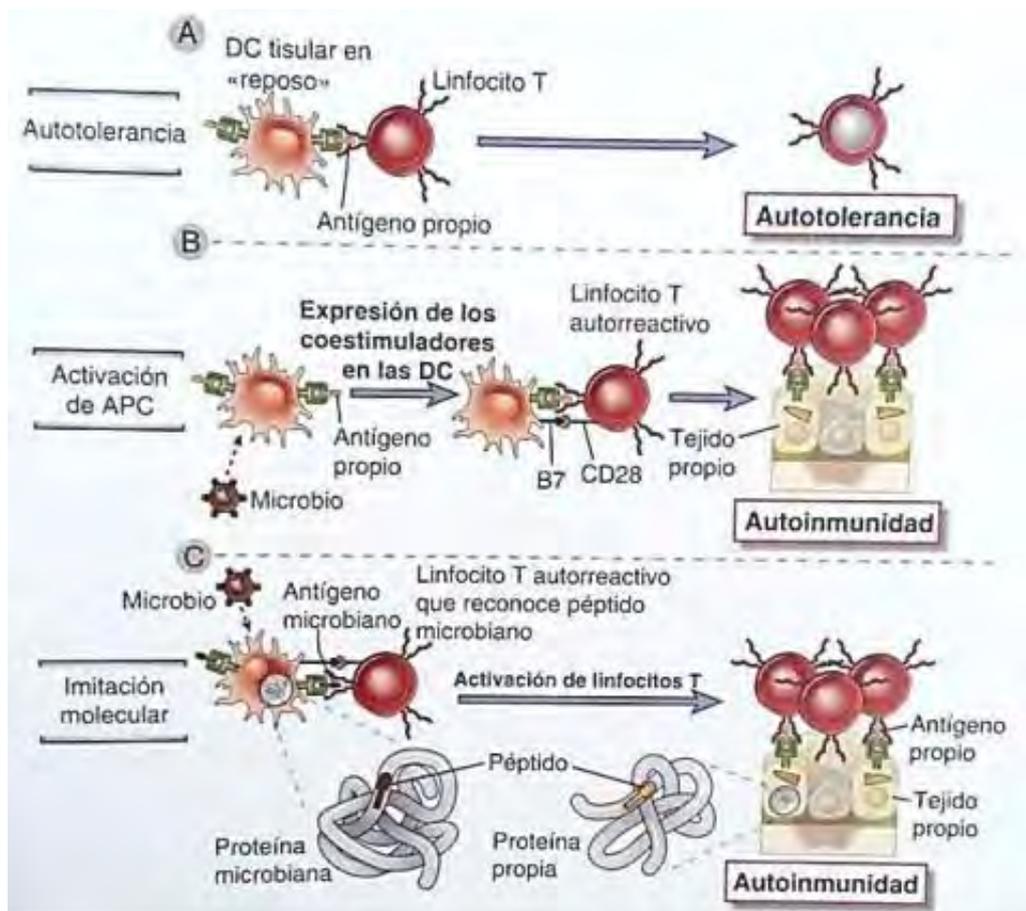


Figura 11
Esquema del papel de las infecciones en la autoinmunidad.



CAPÍTULO IV. CITRULINACIÓN

De los autoanticuerpos característicos de la AR, que aparecen prematuramente, son los que reconocen péptidos citrulinados cíclicos (CCP) y fibrinógeno citrulinado.^{6, 7}

La citrulina es un aminoácido no esencial, precursor de la arginina, sintetizada a partir de ornitina, con adición de amino y CO₂. El óxido nítrico (NO) hidroliza la arginina a citrulina y NO. La citrulina no tiene ARN de transferencia ni codones 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 amino de la arginina por acción de la enzima PAD.^{6, 8,9-12}

La citrulinación es un proceso que consiste en la conversión del residuo de arginina a citrulina, catalizada por la enzima *peptidil arginina deiminasa* (PAD) en presencia de calcio.^{6, 11}

En la citrulinación ocurren procesos fisicoquímicos que producen un cambio en la masa molecular del péptido y que lleva a la pérdida de la carga positiva del grupo amino 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.^{6, 11}

Las moléculas del HLA que poseen esta secuencia se expresan porque en un sitio de unión peptídica con carga positiva permite que los residuos de arginina que son citrulinados se unan con más eficacia 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 la inmunogenicidad de algunas proteínas. La mayoría de los individuos



portadores el epítipo compartido no tienen AR, a menos que sean portadores de otros genes de susceptibilidad.^{6-8, 10,11}

En pacientes con AR portador del epítipo compartido hay un aumento en la respuesta de linfocitos T a péptidos citrulinados.⁶

Se han encontrado distintas proteínas citrulinadas con alta especificidad para AR, entre las que se encuentran la filagrina, las colagenasas 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.^{7, 13}

Se sugiere que la citrulinación es un proceso asociado a la inflamación, pero la generación de anticuerpos patógenos que reconocen proteínas citrulinadas es un proceso específico de la AR.⁶

CAPÍTULO V. ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, degenerativa, sistémica y multifactorial de carácter autoinmune y etiología desconocida que tiene como órgano diana principal las articulaciones diartrodiales.^{2, 3,14}

Se caracteriza por una inflamación persistente de la membrana sinovial, que afecta preferentemente articulaciones periféricas principalmente en mano, muñeca y pies. La inflamación lleva a la destrucción del cartílago, erosión ósea y deformidad articular. Provoca incapacidad física moderada del 80% de los pacientes, pero puede conducir a una discapacidad severa.¹⁵⁻¹⁷

La incidencia aumenta en la segunda a la cuarta década de la vida, es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. Su prevalencia es del 0.3 al 0.5% considerando adultos de 20 a 65 años de edad, según el INEGI-2005 (54.5 millones), el número estimado en México de pacientes con AR sería de 170 000 a 275 000.¹⁸⁻²² Figura 12

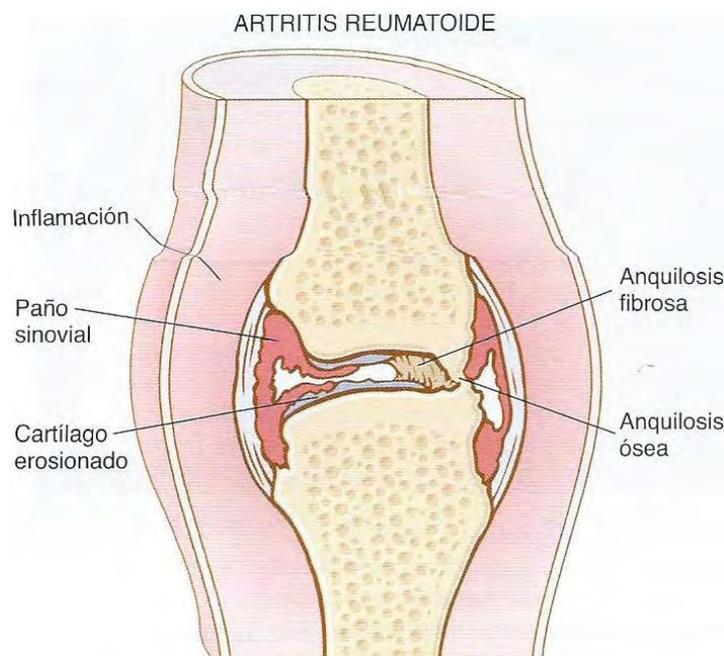


Figura 12. Esquema de las características morfológicas de la artritis reumatoide.⁴



5.1 Etiología

Genética

La naturaleza del factor desencadenante de la AR es desconocida.

La AR se caracteriza por la intervención de factores genéticos, ambientales, étnicos, geográficos y nutricionales que interaccionan y llevan a cabo una reacción autoinmunitaria.^{7, 23-25}

El 50% del riesgo de presentar AR está asociado con predisposición genética hereditaria.⁴

Se estima que la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) del genoma humano, denominado HLA, cuenta con un tercio del componente genético general del riesgo para desarrollar AR. El HLA contiene cientos de genes que se involucran en la función inmune.

Gran parte del riesgo de presentar AR es atribuido a los alelos en el genotipo HLA-DRB1.^{7, 24}

La susceptibilidad a AR está ligada al halotipo HLA-DR4. En casi todos estos alelos, la secuencia de aminoácidos es casi igual a partir de la posición 65 a 75 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.^{2, 3, 26,27}

Se ha puesto en evidencia que regiones genéticas de los cromosomas 6 y 9 se asocian con la enfermedad. Genes ubicados a estos niveles participan en el control de las señales iniciadas por el TNF α y con el control del proceso de la inflamación.¹⁴

También participan dos genes, STAT4 y PTPN22.¹⁴



Este reconocimiento está supeditado a la formación de un complejo entre el antígeno, las moléculas del HLA de clase II y receptores de los linfocitos T.¹⁴

Factores ambientales.

- Infecciones.

Diversas infecciones que son provocadas por virus, bacterias o ambos, aumentan la predisposición a padecer la AR. Los agentes infecciosos más estudiados como potenciales causantes de la AR son: el virus *Epstein-Barr*, los *retrovirus*, *parvovirus*, virus de la hepatitis C, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycoplasma proteus*.²²

- Tabaquismo.

Fumar es uno de los factores relacionados con el incremento del riesgo para desarrollar AR, se observó la relación entre la presencia del alelo HDRB1+0401 y anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (anti-CPP) en personas fumadoras con AR. El riesgo de desarrollar AR y la presencia de anti-CPP positivos es 20 veces mayor para pacientes fumadoras con este alelo.¹⁹⁻²¹

- Etnia.

La asociación más significativa en los enfermos de raza blanca es con el HLA-DR4, el cual se considera además un marcador de gravedad de la enfermedad. La activación de linfocitos T implica el reconocimiento del antígeno.¹⁸

5.2 Patogenia

La predisposición genética y los factores ambientales contribuyen a la aparición, progresión y cronicidad de la enfermedad, igual que en otras enfermedades autoinmunitarias. Los cambios patológicos están causados por anticuerpos contra autoantígenos y por inflamación provocada por citocinas, segregadas principalmente por linfocitos T CD4+.²



Los linfocitos T colaboradores CD4⁺ pueden iniciar la respuesta autoinmunitaria en la AR mediante reacción con un artritógeno (microorganismo o antígeno). Los linfocitos T producen citocinas que estimulan otras células inflamatorias para causar una lesión tisular.²

Se han identificado en casos graves de inflamación sinovial linfocitos TCD4⁺ TH1 Y TH17, células plasmáticas, células inflamatorias y macrófagos.^{2, 4}

En las articulaciones inflamadas se ha encontrado numerosas citocinas, las más importantes:

- El IFN γ procedente de los linfocitos T colaboradores, que activan macrófagos y células sinoviales residentes.
- La IL-7 procedente de los linfocitos T colaboradores, que atrae neutrófilos y monocitos.
- El TNF y la IL-1 procedentes de macrófagos, que estimulan células sinoviales residentes para segregar proteasas que destruyen el cartílago hialino.
- RANKL expresado por linfocitos T activados, que estimulan la resorción ósea.^{2,16,17}

Se piensa que las citocinas reclutan linfocitos y sus productos causan lesión tisular y activan células sinoviales residentes para que produzcan enzimas proteolíticas como la colagenasa (mediadores de la destrucción de cartílago, ligamentos, y tendones de las articulaciones).²

La sinovia de la AR contiene centros germinales con folículos secundarios y numerosas células plasmáticas que producen anticuerpos, algunos dirigidos contra autoantígenos.^{2, 3}

En la AR, se depositan en las articulaciones complejos antígeno-anticuerpo que contienen fibrinógeno citrulinado, colágeno de tipo II, α -enolasa y vimentina. Los anticuerpos contra estos péptidos son marcadores diagnósticos de la enfermedad y pueden estar implicados en la lesión articular. Se cree que la concentración elevada de anti-CCP,

combinada con la respuesta de linfocitos T a las proteínas citrulinadas, contribuye a que la enfermedad se haga crónica.²

El 80% de los pacientes tienen anticuerpos séricos como IgM o IgA que se unen a las porciones F_C de su propia IgG. Estos anticuerpos se denominan *factor reumatoide* y pueden depositarse en las articulaciones en forma de inmunocomplejos, aunque no están presentes en todos los pacientes con AR.^{2, 4}

En sujetos con predisposición genética, la tolerancia frente a lo propio falla, lo que resulta en respuestas de linfocitos T y de anticuerpos contra proteínas.^{28, 29}

Los linfocitos T_H17 y quizás los T_H1 secretan citocinas que reclutan leucocitos en las articulaciones y activan las células sinoviales para que produzcan colagenasas y otras enzimas.²

El resultado neto es la destrucción progresiva de cartílago y hueso. La respuesta inmunitaria crónica en las articulaciones puede llevar a la formación de tejidos linfáticos terciarios en la sinovial, y estos pueden mantener y propagar la reacción inflamatoria local.³⁰ Figura 13

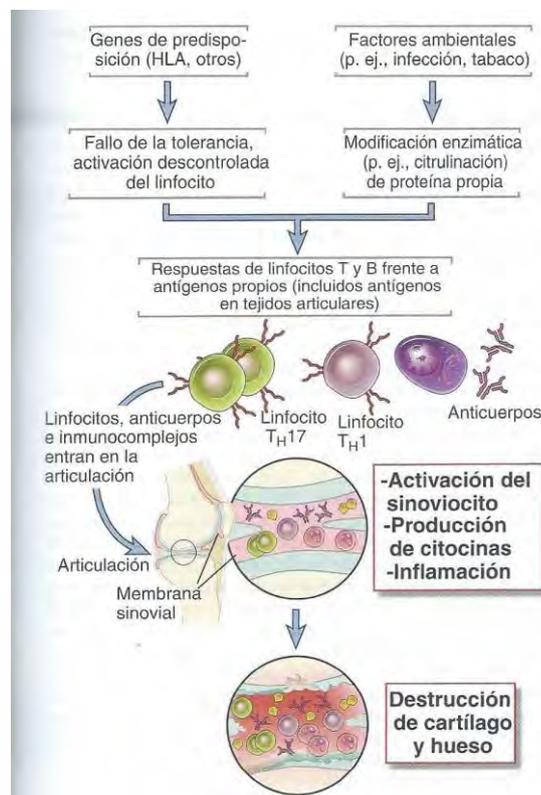


Figura 13. Esquema de patogénesis de artritis reumatoide.²



5.3 Cuadro clínico y complicaciones

La AR es una enfermedad sistémica que se caracteriza por síntomas constitucionales y manifestaciones articulares y extra articulares. Las características clínicas y radiológicas varían entre los distintos pacientes y en las diferentes etapas de la enfermedad.^{3, 4}

Al comienzo predomina la inflamación articular mientras que en la fase crónica es más prominente la destrucción articular y las complicaciones sistémicas.^{3, 19}

La inflamación generalmente aparece en las articulaciones periféricas y en las vainas tendíneas, con tendinitis y bursitis, y luego en las articulaciones más centrales.^{3, 4, 19}

En la mayoría de los pacientes el inicio es gradual y de lenta evolución. Se presenta como un malestar general, cansancio y dolor osteomuscular general. A los meses o semanas comienza la afectación de las articulaciones pequeñas a grandes. Afecta principalmente en manos y pies, posteriormente en muñecas, codos y rodillas. Las articulaciones inflamadas se ven más afectadas por las mañanas o cuando hay inactividad, se presenta rigidez.³

La sinovitis precoz produce edema o sensibilidad dolorosa de las pequeñas articulaciones de manos o pies. En etapas más avanzadas aparecen las erosiones. El líquido sinovial es inflamatorio, rico en PMN durante todas las etapas de la enfermedad.^{3, 4}

Los pacientes sufren los mayores daños en los primeros 4 a 5 años.

En la AR también se inflaman ligamentos, tendones e incluso músculos esqueléticos cercanos, que produce la característica desviación radial de la muñeca, desviación cubital de los dedos.¹⁹ Figura 14.

El resultado final es una articulación que carece de estabilidad y con una amplitud de movimiento mínima o nula. Pueden formarse quistes sinoviales grandes, como el *quiste de Baker*, en la región posterior de la

rodilla, porque el aumento de la presión intraarticular produce una hernia de la sinovial.²



Figura 14. Deformidad articular Bilateral Fuente: Dra. Virginia Pascual

La formación del paño (pannus) es determinante para la aparición de la erosión ósea.²⁶ Figura 15

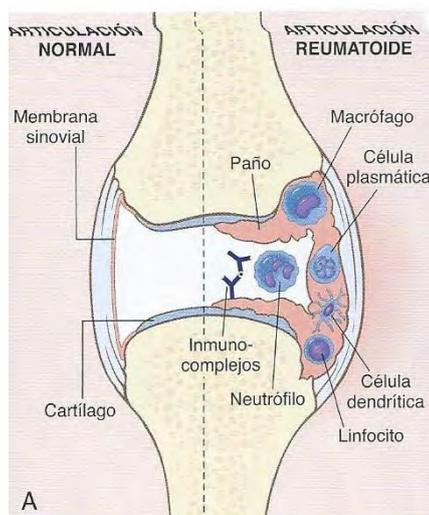


Figura 15. Esquema de la formación de paño AR.²

5.4 Manifestaciones extra articulares

Nódulos reumatoides

En el 25 % de los enfermos. Se observan en las superficies extensoras y en las estructuras periarticulares sometidas a presión mecánica. Son característicos de la AR con FR presente y se asocian con formas más destructivas de la enfermedad.³¹⁻³³ Figura 16

Vasculitis

En la AR compromete capilares y vénulas y a veces arteriolas. Son pocos frecuentes, 8-10% de los enfermos, a veces parecen una poliartritis nodosa. Pueden producir úlceras y necrosis en dedos.³¹⁻³³

Pleuritis, pericarditis y miocarditis

Estas afecciones se relacionan en las formas agudas y fébriles de AR. Estos enfermos tienen FR elevados y leucocitosis.³¹⁻³³

Mononeuritis múltiple

Se manifiesta por disminución de fuerza de un pie o de la muñeca. Se debe a una vasculitis de los pequeños vasos nerviosos.^{31, 32}

Manifestaciones pleuropulmonares

Incluyen nódulos reumatoides en el pulmón, fibrosis pulmonar, neumonitis y pleuresis con o sin derrame. En general la enfermedad reumatoidea pleural es asintomática. A veces se ven grandes derrames, que son exudados, con baja concentración de glucosa.³¹⁻³³

Manifestaciones oculares

Incluyen la epiescleritis, escleritis. También puede aparecer con cierta frecuencia, xeroftalmia o xerostomía. Esto se debe al compromiso autoinmune de las glándulas salivales y lagrimales lo que constituye el Síndrome de Sjögren.^{33, 34}



Figura 16. Esquema de nódulo en el primer dedo de la mano derecha.
Fuente: Dra. Virginia Pascual.

5.5 Diagnóstico y pruebas de laboratorio

El diagnóstico se basa principalmente en:

- Hallazgos radiográficos.³
- Líquido sinovial turbio, con poca viscosidad, formación defectuosa del coágulo de mucina.³
- Combinación de FR y anti-CPP en el 80% de los pacientes.^{2,3}

Historia clínica

En un caso típico de AR se observa dolor articular y rigidez prolongada por las mañanas (superior a 30 minutos), aumento de la temperatura e impotencia funcional de varias articulaciones (poliartritis), durante un período mayor de dos meses. Hay una ligera leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación, y factor reumatoide positivo. Sin embargo el cuadro es variable.^{10, 34}

Hallazgos radiográficos

Osteoporosis periarticular, edema de partes blandas, disminución del espacio articular y erosiones en los márgenes articulares. En etapa tardía puede aparecer anquilosis. (figura 17).⁴



Figura 17. Esquema de artritis reumatoide de la mano. Signos radiográficos:



Factor Reumatoide (FR):

Son autoanticuerpos, generalmente de tipo IgM, dirigidos contra el fragmento F_c de la IgG. En el 80% de los enfermos el FR está presente, especialmente en la etapa inicial de la enfermedad. No se diagnóstica cuando se presenta sola, ya que se puede encontrar también presente en otras enfermedades del tejido conectivo, en algunos enfermos con infecciones crónicas por bacterias, hongos y parásitos y en algunas otras enfermedades inflamatorias crónicas e idiopáticas.^{10,34-36}

Péptidos Citrulinados.

Se producen por acción de las *peptidil arginina deiminadas* (PAD) sobre los residuos de arginina. Se encuentran en diversas condiciones inflamatorias y también en la sinovial reumatoide, sin embargo, es en la AR la única en que aparecen anticuerpos contra estos péptidos. La presencia de estos autoanticuerpos es más específica que el Factor Reumatoide para el diagnóstico de la enfermedad.^{10, 36}

Líquido sinovial:

El aspecto es turbio y la viscosidad está disminuida, con un recuento celular que varía entre 5 mil a 50 mil células/mm³, en su mayoría PMN.^{10, 36,37}

5.6 Tratamiento

No existe un tratamiento específico para tratar la AR. Sin embargo se utilizan tratamientos tradicionales para tratar el dolor y la inflamación de las articulaciones.

Tres clases de fármacos son los utilizadas habitualmente:

- Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos.
- Esteroides.



- Drogas Modificadoras del curso de la AR (DMARs)
 - A) Antirreumáticos de síntesis.
 - b) Antirreumáticos Biológicos

Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)

Disminuyen el dolor y la inflamación. Hay numerosos AINEs que no son tan eficaces como antiinflamatorios que la aspirina tradicional, pero pueden ser mejor tolerados. Si el AINE elegido no es suficiente en disminuir el dolor y la inflamación, se puede cambiar a otra variedad de AINE.^{29, 38}

Ocasionalmente, se puede utilizar con éxito sólo analgésicos como el Paracetamol, lo que disminuye el riesgo de los efectos adversos de los AINEs. Los antiinflamatorios ayudan a reducir el dolor y la inflamación, pero no eliminan por completo los signos y síntomas de AR activa. Inhiben uno o ambos tipos de enzima ciclooxigenasa COX-1 y COX-2.⁴³

Se deben considerar sus reacciones adversas como alergias, complicaciones gástricas y retención de líquido por lo que se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal.^{38, 39}

Corticoesteroides. (CS)

Se utilizan en dosis bajas y para algunos enfermos. El uso de CS exige tanto el médico y el enfermo, conozcan bien los numerosos efectos colaterales potenciales. Los CS pueden retardar el daño articular al interferir con las actividades de la membrana celular, inhibir la síntesis de prostaglandinas y de leucotrienos. Utilizados en conjunto con los agentes antirreumáticos pueden cubrir el lapso que ellos demoran en comenzar a actuar y darle al paciente un período confortable con buena capacidad funcional. Se debe vigilar el desarrollo de efectos adversos como hipertensión arterial, hiperglicemia y osteoporosis.^{29, 38}



DMARs

- a) Antirreumáticos de síntesis.

Metotrexate (MTX)

Es la droga de elección en el tratamiento de la AR. Es de acción rápida, 3 a 4 semanas. La sinovitis desaparece en 1 a 2 meses y hay sensación de bienestar. También se usa para tratar la sinovitis de otras enfermedades del tejido conectivo. Es de uso oral, intramuscular o subcutáneo. En general a los 6 meses de uso el MTX ha alcanzado su acción máxima. Son contraindicaciones absolutas para su prescripción una enfermedad renal o una enfermedad hepática o el abuso de alcohol. En estas tres condiciones la toxicidad del MTX es alta. Como es un teratogénico está absolutamente contraindicado usarlo durante el embarazo. Son complicaciones potenciales graves la mielosupresión y la neumonitis por MTX. Efectos adversos comunes son dolor abdominal, náuseas, estomatitis y más raro diarrea.³⁸

La hepatotoxicidad por tratamiento con MTX es común, con elevación de enzimas hepáticas, las que se normalizan al retirar la droga. Puede haber alopecia que cede al bajar las dosis. En el sistema respiratorio hay neumonitis, más frecuente en pacientes fumadores lo que obliga a suspender el fármaco. Los pacientes en tratamiento con MTX tienen mayor riesgo de hacer infección por virus Herpes zoster.³⁸

El MTX es un análogo del ácido fólico y de la aminopterina, inhibe la enzima *dihidrofolato reductasa*. Circula unido a albúmina sérica y es metabolizado por el hígado. Disminuye la quimiotaxis de los PMN, reduce los receptores solubles de IL-2.³⁸

Sulfasalazina

Utilizado para el tratamiento de la AR. La mitad de los pacientes desarrolla algún efecto adverso durante los primeros 4 meses de terapia como exantema cutáneo, náuseas, dolor abdominal, elevación de las



enzimas hepáticas, oligoespermia, y alteraciones del sistema nervioso central.^{30, 39,40}

Es una combinación de dos drogas sulfapiridina y ácido 5-amino salicílico. Inhibe la migración de los PMNs, reduce la respuesta linfocitaria e inhibe la angiogénesis.^{30, 40}

Azatioprina

Es un inmunosupresor y es otra opción en la terapia de la AR si otros agentes han fallado. Se utiliza en AR, Lupus eritematoso y en otras enfermedades del tejido conectivo. Son manifestaciones adversas comunes la diarrea, náuseas y vómitos. Un problema es que se asocia con el desarrollo tardío de enfermedades linfoproliferativas luego de tratamientos prolongados. Está contraindicado el uso de azatioprina en portadores de déficit de la enzima de los eritrocitos tiopurina metiltransferasa.³⁸

Es un análogo de las purinas que interfiere en la síntesis de DNA (adenosina y guanina) e inhibe la proliferación de linfocitos.³⁸

b) Antirreumáticos Biológicos

Mediante la terapia biológica se ha intentado bloquear selectivamente elementos que son claves en la patogenia de la enfermedad.⁴¹

Los Antirreumáticos Biológicos más comunes son Etarnecept, Anankira, fármacos anti-TNF α , antagonista de la IL-1, ambas citocinas involucradas en la patogenia de la AR.⁴

Terapia anti-citocinas

Bloquean la acción de distintas citocinas que están involucradas en la iniciación y en el estado crónico de la respuesta inflamatoria de la AR, su objetivo es retardar o detener el progreso de la enfermedad.³⁸

Anakinra

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 (Figura 17).³⁸

- Antagonistas del factor de necrosis tumoral - alfa (TNF- α)

Etanercept (Enbrel).

Impide que el TNF α que circula como trímero, se una a dos receptores en las células para transducir señales, al bloquearse dos de sus tres sitios de unión. Se usa subcutáneo en dosis de 50 mg semanal.

(Figura 17).⁴²

El Infliximab (Remicade).

Es un anticuerpo monoclonal quimérico, se une con gran afinidad al TNF- α , impide que esta citocina ejerza sus efectos sobre células blanco

(Figura 17)⁴⁰⁻⁴²

Adalimumab

Es el primer AcM humanizado para el tratamiento de la AR, es muy eficaz en la terapia combinada con metotrexato. (figura 18).⁴²

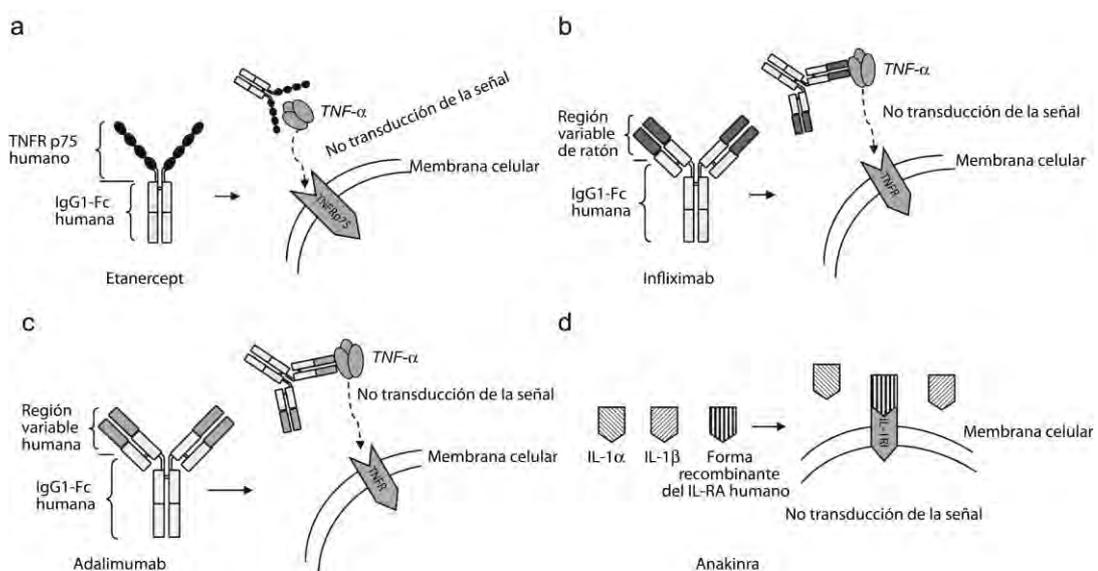


Figura 18. Mecanismo de acción de antagonistas del TNF- α



CAPÍTULO VI. RELACION ETIOPATOGÉNICA EN ARTRITIS REUMATOIDE Y PERIODONTITIS

6.1 Enfermedad periodontal

La gingivitis es un evento reversible, es la inflamación del tejido gingival alrededor del diente el cual no causa pérdida del tejido de soporte cuando se trata con buena higiene oral y tiene un buen pronóstico; sin embargo, si ésta no es tratada puede progresar a periodontitis.⁴³

La enfermedad periodontal corresponde a un grupo de enfermedades bacterianas inflamatorias que afectan los tejidos de soporte del diente: encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. La periodontitis se caracteriza por una pérdida de inserción del ligamento periodontal al cemento que lleva a la formación de bolsas periodontales, resorción de hueso alveolar, recesión gingival, migración dental, abscesos y, finalmente, pérdida del diente.⁴³⁻⁴⁵

La cavidad bucal se divide en cinco ecosistemas principales.

Intrabucal, supragingival y superficies duras.

Periodontal.

Epitelio bucal, epitelio palatino y epitelio del fondo de la boca.

Dorso de la lengua.

Amígdalas.⁴⁵

Los dientes son el principal hábitat de los periodontopatógenos.

6.2 Placa dental

La placa dental es una capa estructurada, resistente, de color amarillo-grisáceo que se adhiere a las estructuras duras intrabucales.⁴⁵

La placa contiene microorganismos no bacterianos como *Mycoplasma*, levaduras, protozoarios y virus.⁴⁶



La formación de placa se divide en 3 fases:

- Formación de película sobre la superficie dental.
- Adhesión inicial y fijación de las bacterias.
- Colonización y maduración de la placa.⁴⁶

En condiciones normales, la microbiota oral y la respuesta inmunológica local se encuentran en equilibrio, lo cual permite el mantenimiento de la integridad periodontal. Sin embargo, modificaciones de las condiciones medioambientales, reducción de la proporción de bacterias benéficas con un incremento de bacterias patógenas de naturaleza anaerobia y deficiencias inmunológicas del huésped pueden alterar dicho equilibrio y generar patología.⁴⁴

6.3 Microorganismos en la enfermedad periodontal

Socransky realizó una modificación de los postulados de Koch sobre las enfermedades periodontales.

- Debe producirse un incremento relativo del número de patógenos periodontales en los sitios enfermos respecto de los sanos.⁴⁵
- La eliminación de las bacterias patógenas debe interrumpir la enfermedad.⁴⁵
- Los microorganismos deben estar dotados de factores de virulencia que justifiquen la iniciación y progresión de la periodontitis.⁴⁵
- La implantación experimental del patógeno en el surco gingival de un animal debe inducir al menos la producción de algunas características de la enfermedad que se presenta de manera natural.⁴⁵

Gingivitis inducida por placa:

Especies grampositivas predominantes: *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. intermedius*, *S. oralis*, *A. viscosus*, *A. naeslundii* y *P. micros*.



Especies gramnegativas: *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *V. párvula*, *Haemophilus*, *Capnocytophaga* y *Campylobacter*.⁴⁶

Periodontitis crónica

Especies como: *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *A. actinomycescomitans*, *P. micros* y especies de *Treponema* y *Eubacterium*. En la pérdida de inserción activa se encuentran en grandes cantidades principalmente *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*.⁴⁶

Periodontitis agresiva localizada:

Esta enfermedad se compone principalmente de bastoncillos anaeróbicos, gramnegativos y capnofílicos. *A. actinomycescomitans* en el 90% del total de la microbiota. Algunos otros organismos son *P. gingivalis*, *E. corrodens*, *C. rectus* y algunas especies de *Capnocytophaga* y espiroquetas.⁴⁶

6.4 Porphyromona gingivalis

Actualmente el género *Porphyromonas* comprende doce especies que son:

Porphyromonas cangingivalis

Porphyromonas canoris

Porphyromonas cansulci

Porphyromonas catoniae

Porphyromonas circumdentaria

Porphyromonas crevioricanis

Porphyromonas Endodontalis

Porphyromonas Asaccharolyticus

Porphyromonas Gingivalis

Porphyromonas gingivicanis

Porphyromonas levi.⁴⁷

De estas especies, solo tres han sido aisladas en la cavidad bucal con los nombres de *P. gingivalis*, *P. endodontalis* y *P. asaccharolyticus*.^{45, 47}

La bacteria *Porphyromona gingivalis* es un cocobacilo Gramnegativo, anaerobio obligado, e inmóvil.⁴⁶

Al ser un microorganismo anaerobio obligado, puede soportar grandes cantidades de oxígeno. Por lo tanto puede crecer en un ambiente anaeróbico pero puede tolerar altos niveles de oxígeno disuelto.⁴⁶

Es una bacteria localizada principalmente en el surco gingival y de forma específica cuando hay lesiones periodontales avanzadas; puede encontrarse también 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.⁴⁶

Su mayor parte de actividad enzimática es debido a la producción de proteínas de cisteína. Metabólicamente, la capacidad de *P. gingivalis* para secretar estas proteínas en el hospedero, les proporcionan ventajas para su supervivencia y crecimiento, incluyendo la capacidad de utilizar grandes proteínas del hospedero para su crecimiento y metabolismo.⁴⁶

Figura 19



Figura 19. Aislado de colonias pigmentadas de negro de *P. gingivalis*.⁴³

6.4.1 Factores de virulencia

Los factores de virulencia, en sentido amplio, se han utilizado para definir a los factores que le confieren a una bacteria la capacidad de adherirse, penetrar, replicar y colonizar las células del hospedero.⁴⁷

La producción de enzimas selectivas y productos finales de las bacterias, les proporcionan los mecanismos para sobrevivir y multiplicarse en el hospedero. La capacidad de utilizar metabolitos del hospedero y producir productos finales que son nocivos y tóxicos para otras especies bacterianas, e incluso para las células del hospedero, ofrece una singularidad en el nicho ecológico, que puede resultar en el crecimiento de una especie bacteriana potencialmente virulenta y la producción y expresión de numerosas proteínas (es decir, los factores de virulencia).⁴⁷

6.4.2 Cápsula

La cápsula de *P. gingivalis* es de naturaleza polisacárida, es considerada como un factor importante de virulencia antifagocítica por su efecto antiopsónico y su disminución de la capacidad para activar la vía alternativa del complemento.^{45, 46} Figura 20



Figura 20. Cápsula de *P. gingivalis* vista desde un microscopio electrónico.⁴³

Se ha demostrado que el polisacárido O antigénico es el responsable de activar la vía alternativa del complemento y no la cápsula. La cápsula gruesa funciona para cubrir físicamente el lipopolisacárido y por lo tanto la cascada del complemento no podría ser activada.^{47, 48-50,54}

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 ya que proporciona protección de las defensas del hospedero.⁵⁵

6.4.3 Envoltura celular

La pared celular de las bacterias gram-negativas es una estructura compleja. Tiene múltiples capas, su constitución es similar a la cáscara de cebolla y se conoce como envoltura celular.⁴⁷

Consiste en una membrana citoplasmática interna, una capa delgada de péptidoglicano, unido a la membrana externa. Las proteínas de transporte conectan a la membrana externa y al péptidoglicano, éstas proporcionan la integridad estructural a la envoltura celular. Las porinas proporcionan un mecanismo de transporte para el movimiento dentro y fuera de la célula.^{45, 46} Figura 21

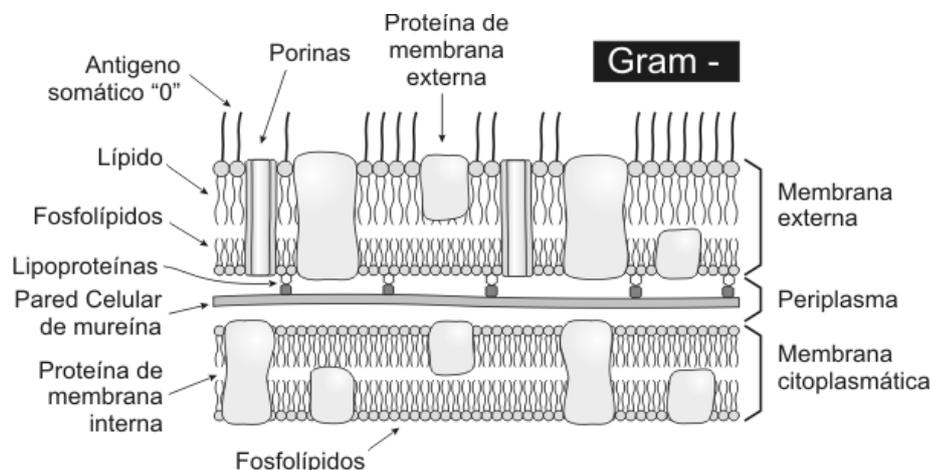


Figura 21. Estructura de la pared celular de bacterias gramnegativas.⁴



6.4.4 Lipopolisacárido

La membrana externa de las bacterias gram-negativas se una al péptidoglucano y se fija a él mediante lipoproteínas, sus principales carbohidratos son ramnosa, manosa, galactosa y glucosa. Estas lipoproteínas se adhieren covalente y no covalentemente a proteínas dentro de la bacteria. La membrana externa de las bacterias gram-negativas es asimétrica debido a esto.⁵³⁻⁵⁵

El polisacárido es una molécula de gran tamaño, anfipática.⁴⁶

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 activados en la inducción de TNF- α de macrófagos. Estimula la respuesta inflamatoria directamente por su interacción con células endoteliales.⁴⁶

6.4.5 Fimbrias

Son numerosos apéndices delgados y rectos, se describen como hebras finas en forma de cabellos. Fueron reportadas por primera vez en miembros de las enterobacterias, donde originalmente se les refirió como pili.⁴⁷

Se comportan como adhesinas e intervienen en fenómenos de coagregación y adhesión a superficies epiteliales y dentales.^{45, 46}

La fimbrias de *P. gingivalis* son las responsables de la unión de la bacteria a los tejidos del hospedero. Tienen capacidad quimiotáctica, lo que podría tener algún efecto en la formación de una lesión inflamatoria, así como en la destrucción de tejido periodontal y óseo.⁴⁵



6.4.6 Proteasas

Una de las características de virulencia más importante de *P. gingivalis* son la gran cantidad de enzimas hidrolíticas, proteolíticas y lipolíticas que produce. Muchas de estas enzimas están expuestas en la superficie de la bacteria, donde son capaces de entrar en contacto con las células y tejidos del hospedero, donde se multiplican y aumentan la capacidad de penetración y diseminación, provocando importantes daños tisulares.⁴⁵

Las proteasas afectan a los elementos del sistema inmunitario, ya que permiten la evasión bacteriana de la respuesta del hospedero.⁴⁵

Las proteasas aumentan la permeabilidad vascular en los sitios con periodontitis debido al aumento del flujo del fluido gingival, ya que son quimiotácticas de los leucocitos polimorfonucleares y con la acumulación de éstos en la bolsa periodontal, el hospedero puede activar y secretar numerosas enzimas destructivas como la elastasa y colagenasa. Éstos junto con las proteínas de *P. gingivalis* actúan para la destrucción de tejidos periodontales.^{45, 46}

Hasta la fecha, se han reconocido cuatro proteasas de *P. gigivalis*:

Serina (proteasas de tripsina)

Aspartato (aminopeptidasas)

Tiol (colagenasas)

Metaloproteinasa

De estas, las colagenasas, aminopeptidasas y las proteasas de tripsina son fundamentales para la patogénesis de *P. gingivalis*.⁵⁰



Las proteasas de *P. gingivalis* también son capaces de la rápida despolimerización de fibronectina plasmática humana.⁵⁰

Esta última actividad puede ser uno de los factores de virulencia más importantes en la difusión de *P. gingivalis* en el hospedero. Podría proporcionar una capacidad invasiva importante, ya que la fibronectina es un participante importante en el mantenimiento y remodelación del ligamento periodontal.⁵⁰

6.4.6.1 Proteasas tiólicas

Empleando estas enzimas, *P. gingivalis* podría, degradar los componentes de la matriz extracelular, lo que ocasiona una invasión más profunda de los tejidos periodontales del hospedero. La activación de estas proteasas de cisteína, también podrían inhibir la reparación de los tejidos del hospedero.⁴⁷

Las gingipaínas han demostrado ser potentes reguladoras de la permeabilidad vascular, tienen la capacidad de incrementar significativamente la permeabilidad vascular gingival en los sitios con periodontitis ocasionando un aumento en el flujo del fluido gingival.⁴⁷

En resumen sus principales efectos biológicos son:

Se comportan como colagenasas que degradan colágena tipo I y IV; su acción se traduce en la destrucción del ligamento periodontal, el tejido conectivo y reabsorción ósea.^{51, 52}

Acción destructora de proteínas reguladoras.^{51, 52}

Pueden captar hierro de moléculas que lo contengan.

Tienen el potencial de causar efectos perjudiciales en la activación de los factores de coagulación, agregación plaquetaria y la alteración de respuesta de citoquinas en las células endoteliales.^{51,}

⁵²

Provocan la destrucción de inmunoglobulinas IgA, 1 y 2 e IgG.^{51, 52}



6.5 *P. gingivalis* asociada a la artritis reumatoide

La idea de que la infección oral tiene la capacidad de causar en enfermedad sistémica no es un concepto novedoso.⁵⁶

La periodontitis crónica y la artritis reumatoide (AR) son dos enfermedades inflamatorias crónicas. Ambas enfermedades se caracterizan por inflamación crónica, destrucción ósea, daño en el tejido blando, respuesta inmune celular y humoral similar y genética común.⁵⁶

Las bacterias pueden activar los antígenos en contra del sistema inmune por un mecanismo llamado “mimetismo molecular”.⁵⁷

En el siglo XX, se propuso la hipótesis de “sepsis oral”, al involucrar infecciones periapicales en la etiología de la AR, esto condujo a la idea de hacer extracciones dentales como una opción terapéutica, hasta que se consideró con muy pocos beneficios clínicamente.⁵⁶

Muchos estudios han demostrado que existe un aumento en la prevalencia de periodontitis crónica en pacientes con AR e incluso se ha demostrado que pudiera ser un factor etiológico de la enfermedad. Estas dos enfermedades también se han asociado epidemiológicamente y genéticamente.⁵⁸

Se relaciona a *P. gingivalis* y AR con una vía etiopatogénica común, además de la gravedad y evolución de Ar al estar presente esta bacteria en grandes cantidades.⁵⁸

P. gingivalis es la única bacteria que expresa la enzima PAD. Aunque no es completamente homóloga a la enzima PAD humana, esta enzima es responsable de la conversión de la arginina a citrulina. La capacidad de *P. gingivalis* para expresar PAD, sugiere que la infección con este microorganismo podría afectar el inicio y la progresión de la artritis reumatoide, al facilitar la presentación autoantígeno y la expresión de enfermedades específicas de autoanticuerpos dirigidos por péptidos

citrulinados, las respuestas de anticuerpos han demostrado ser casi exclusivos de los pacientes con artritis reumatoide.^{59, 60}

La generación de anti-CPP, es el resultado de la citrulinación de residuos de arginina en los tejidos por la enzima *peptidil arginina deiminasa* (PAD). Esto es debido a que la bacteria *P. gingivalis* es de las únicas en su especie que lleva PAD como parte de su maquinaria enzimática.^{59, 60}

Además de llevar a cabo la citrulinación, la *P. gingivalis* contribuye a la reactividad de los linfocitos T CD4+, esta respuesta ha sido relacionada a la autoinmunidad. Facilita la presentación de autoantígenos y la expresión de auto anticuerpos, exclusivos de AR.^{59, 60} Figura 22

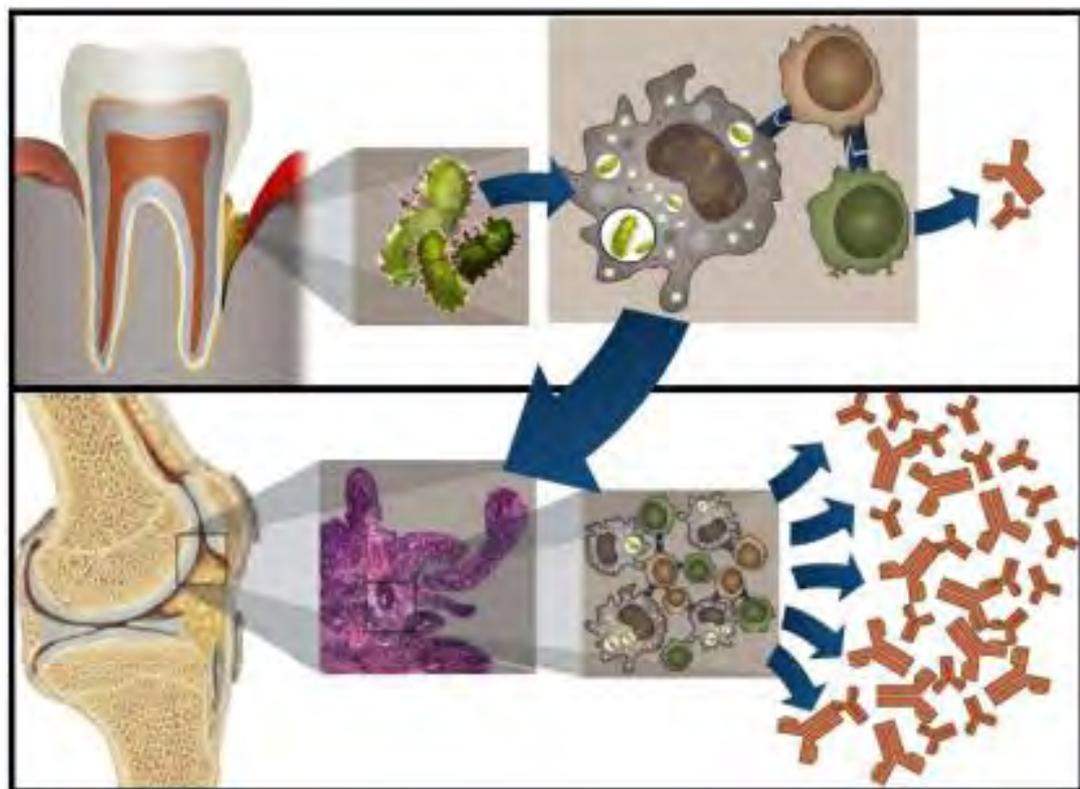


Figura 22. Esquema de la hipótesis de la *P. gingivalis* en la patogenia de AR.⁶¹

A partir de estas relaciones, múltiples investigaciones han apoyado esta relación entre *P. gingivalis* y AR.⁶²



El resultado de estas investigaciones es:

La incidencia de AR en pacientes con periodontitis es 3.95% mayor en comparación con la población general.⁶³

La periodontitis es más frecuente y grave en los pacientes con AR en comparación con la osteoartritis, los pacientes con AR tienen una mayor probabilidad de periodontitis en comparación con los pacientes sin AR.⁶³

La etiología de la artritis reumatoide (AR) es desconocida, pero los factores ambientales y genéticos es probable que desempeñen funciones en su patogénesis. La enfermedad periodontal, es una enfermedad inflamatoria de las estructuras de soporte del diente, y puede ser un desencadenante ambiental para la AR.⁶⁴

La posibilidad de que las bacterias orales o su material genético podrían llegar a las articulaciones fue probada por Moen *et al.* Estos autores encontraron *P. gingivalis* entre otros patógenos orales con más frecuencia en el líquido sinovial que en el suero.⁶¹

Por otra parte, el ADN de *P. gingivalis* se ha detectado en el líquido y el plasma sinovial de pacientes con AR, es por esto que aumentó la asociación entre AR y periodontitis.⁶¹

Múltiples estudios recientes han implicado específicamente *P. gingivalis*, una bacteria periodontopática, como un posible factor desencadenante de la AR. Este microorganismo tiene la capacidad para citrulinar péptidos a través de propiedades enzimáticas únicas conferidas por *deiminasa peptidil arginina* (PAD), una enzima que cataliza la modificación postraduccional de restos de arginina a citrulina y que promueve la generación de neoantígenos y la posterior producción de anticuerpos contra antígenos citrulinados proteicos (ACPAs). Aunque el proceso de



citrulinación se puede producir de forma más general en los sitios de inflamación, anticuerpos para proteínas citrulinadas (anti-CCP) son específicos para la AR y ahora son valiosos marcadores de diagnóstico para la enfermedad.^{64, 65}

La citrulinación de proteínas puede ocurrir dentro de la articulación, así como en otros sitios de la inflamación, como el pulmón y el periodonto.

La enzima PAD se difunde fácilmente en bolsas periodontales, circulación y articulación sinovial.

El aumento de los niveles de *P. gingivalis* en pacientes con periodontitis crónica, influye en el desarrollo de AR.⁶⁴

La capacidad de *P. gingivalis* para expresar PAD sugiere que la infección con este organismo podría afectar el inicio y la progresión de la AR facilitando presentación de autoantígenos y la expresión de autoanticuerpos específicos de la enfermedad.⁶⁶

La bacteria *P. gingivalis* invade células epiteliales como mecanismo para entrar al torrente sanguíneo y producir efectos y enfermedades sistémicas.⁶⁶

Se demostró mayor inflamación gingival en pacientes con AR, esto debido a la gran cantidad de mediadores de la inflamación.

Pacientes con AR tienen menor placa y cálculo dental que pacientes sanos.⁶⁷

En pacientes con AR se ha encontrado que la enfermedad periodontal se incrementa al doble, al igual que el riesgo del desarrollo de la AR se incrementa con la enfermedad periodontal.^{65, 68}

Pacientes con bolsas profundas y gran pérdida ósea está relacionado con AR temprana y AR idiopática.⁶⁹



La bacteria *P. gingivalis* se ha encontrado en placa, saliva y rara vez en plasma, pero frecuentemente en muestras sinoviales de pacientes con AR. En experimentos en ratones se demostró que *P. gingivalis* causa AR. Se ha encontrado la relación entre *P. gingivalis* y otras enfermedades reumáticas como espondilitis anquilosante, esclerodermia y artritis psoriásica.

El ADN de *P. gingivalis* se puede encontrar en placa sub-gingival y en la saliva y raramente en plasma, pero con frecuencia se observa en la sinovial de la articulación.^{61, 70}

Los lipopolisacáridos de *P. gingivalis* pueden activar la respuesta anti-cartílago, contribuye en la inflamación sistémica e interfiere en la reparación y degradación de cartílago, además de la deformación articular a largo plazo.

La citrulinación contribuye en la autotolerancia al activar un autoantígeno específico hacia el cartílago.^{8, 71}

La bacteria *P. gingivalis* expresa una proteína contra colágena II, que es el principal componente del cartílago hialino, ésta se ha detectado en pacientes con AR.⁶⁶

Los anti-CPP están asociados con el curso más agresivo de AR.⁶⁴

El FR amplifica la respuesta inflamatoria en AR y enfermedad periodontal.^{61, 70}



CONCLUSIONES

Se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos contra antígenos citrulinados, incluyendo filagrina, keratina y CCP, son los más específicos para AR y son detectables tempranamente en el curso de la enfermedad

La asociación más significativa entre periodontitis y AR, son con la bacteria *Porphyromonas gingivalis*, que se relacionan por una vía etiopatogénica común, la presencia en grandes cantidades de esta bacteria puede agravar y acelerar el curso de la enfermedad, hay generación de anti-CPP como resultado de la enzima *peptidil arginina deiminasa* (PAD), la cual *P. gingivalis* es de las únicas bacterias en su especie que lleva PAD como parte de su maquinaria enzimática.

La citrulinación también es un factor importante en la etiopatogenia de AR.

Los factores de virulencia de los microorganismos periodontopatógenos, pueden conducir al desarrollo de enfermedades patógenas.

El tratamiento temprano de la enfermedad periodontal en la AR puede hacer una diferencia en las primeras etapas de la enfermedad.

Es importante reforzar el interés de la higiene bucal en el paciente con AR, esto con la finalidad de disminuir la cantidad de bacterias y de esta manera evitar alteraciones que puedan conducir a provocar enfermedades sistémicas.

Se recomienda como prevención y diagnóstico a personas con predisposición genética a AR realizar un análisis inmunológico y bacteriano.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porham peter. El sistema inmune. 3th ed. México: El manual moderno., 2011.
2. Abbas A., Litchman A., Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8th ed. España: Elsevier., 2015.
3. Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D, Jameson J.L., Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18th ed. España: Mc GrawHill., 2015.
4. Kummar V., Abbas A., Aster J. Patología estructural y funcional. 9th ed. España: Elsevier; 2015.
5. Rojas-Espinosa Óscar. Inmunología (de memoria). 3th ed. México: Panamericana. 2006.
6. 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.
7. Rheumatology (Oxford). 2008 47: 584-590.
8. Liao F., Li Z., Wang Y., Shi B., Gong Z., Cheng X. Porphyromonas gingivalis may play an important role in pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. Medical Hypotheses. 2009;72(6):732-735.
9. 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 a-enolase: implicatins for autoimmunity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2010; 62:2662-2672.
10. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH, Anticitrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatismo 2009; 61:1472-1483.
11. Rego I, Fernandez M, Blanco F. Gene Polymorphisms and Pharmacogenetics in Rheumatoid Arthritis. CG. 2008;9(6):381-393.
12. 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.
13. Cardiel M. Epidemiología de la Artritis Reumatoide. Conceptos y retos actuales. Reumatología 2005;21:(3).



14. Roig V., Hoces H. Efecto de la coexistencia de fibromyalgia en el índice DAS28 en mujeres con artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2008;4:96-99.
15. Alvares L. Artritis reumatoide. Díaz de Santos, Madrid, España. 2003.
16. Naz S., Symmons D. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2007;21:871-883.
17. Carbonell J., Badia X. Desarrollo y validación de un cuestionario de satisfacción con el tratamiento en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2006; 2:173-145.
18. 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.
19. Anderson A., Isaacs J. Tregs and rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol. Port.* 2008; 33:7-33.
20. 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: 300-3009
21. Fearon U., Veale D.J. Angiogenesis in arthritis: methodological and analytical details. *Methods Mol. Med.* 2007; 135: 343-357.
22. Schett G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. *Autoimmunity.* 2008; 41:224-229
23. Simmonds R.E. and Foxwell B.M. Signalling, inflammation and arthritis: NF-kappaB and its relevance to arthritis and inflammation.
24. Olivares E., Hernández D., Nuez C., Caiedes J. proteínas citrulinada en artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010.
25. 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.
26. Diaz J., Ferraz A. La célula B en la patogenia de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2007; 3:176-182.
27. Rueda B., Orozco G., Sanchez E., Oliver J., Martin J. Factores genéticos comunes en autoinmunidad. *Reumatol Clin.* 2008;4.
28. Guidelines for the management of RA. *Arthritis & Rheumatism.* 2002; 46:328-46.
29. Pullar T. Capell HA. Variables efficacy and toxicity of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. A review. *Drugs.* 1986; 32:54-7.
30. Arend W, Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of interleukin 1 receptor antagonist. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2001;30:1-6



31. Turesson C. Extra-articular disease manifestations in RA: incidence trends and risk factor over 46 years. *Ann. Rheum. Dis* 2003; 62:722-727.
32. Macías I, Fernández A, García S. Use of Etanercept in Amyloidosis Secondary to Rheumatoid Arthritis. A Report of Two Cases. *Reumatología Clínica*. 2011;7 (6):397-400.
33. Avina J, Thomas , Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: 2012;71:1524-150.
34. Sanmarti R, Gomez-Puerta JA. Biomarcadores en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2011; 6:525-528.
35. Gomez C. Anticuerpos antiptidos citrulinados en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31:165-8.
36. 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. 2010;62:44-53
37. Mercado F., Marshall R., Bartold P. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review *J Clin Periodntol* 2003; 30:761-72.
38. Rains CP. Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1995; 50:137-156.
39. Shi S. and Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur, J. Clin Pharmacol*. 2007;64: 233-252.
40. Panorama Actual de Medicamento, 24, 200.
41. Breedveld F.C. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2004;63:149-55
42. Furst D. Adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis; results of STAR. *J. Rheumatol*, 2003;30:2563-71
43. Liébana Ureña J. Microbiología oral (2a. ed.). McGraw- Hill España; 2000.
44. Holt S, Kesavalu L, Walker S, Attardo C. Virulence factors of Porphyromonas gingivalis. *Periodontology* 2000. 1999; 20:168-238.
45. Carranza F, Newman M, Takei H, Klokkevold P. Carranza. México: McGraw- Hill;2010.
46. F.C. Gibson III, H. Yumoto, Y. Takahashi, H.-H. Chou and C.A. Genco Innate immune innate immune Signaling and Porphyromonas gingivalis-accelerated Atherosclerosis. *J DENTRES* 2006;85:106.



47. Koneman, E., et al., Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Fifth ed. 1997. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers. 1395.
48. Slots, J. and M. Taubman, Contemporary Oral Microbiology and Immunology. 1992: Mosby- Year Book, Inc. 649
49. Socransky S. Haffajee A. Periodontal Infections. En: Lindhe J, Lang NP. Clinical Periodontology and Implant Dentistry 5th edition, Blackwell Munksgaard (2008) 207-267.
50. Lourbakos A, Yuan YP, Jenkins AL, et al. Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: A new trait in microbial pathogenicity. 2001; 97:3790-3797.
51. 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
52. 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
53. Van Winkelhoff AJ, Appelmeik BJ, Kippuw N, de Graaf J. K-antigens in *Porphyromonas ginivalis* are associated with virulence. Oral Microbiol Immunol. 1993;8:259-265.
54. 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 Microbio Immuno. 1993; 8:266-271.
55. 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
56. Hunter W. Oral Sepsis as a Cause of Disease. Br Med J. 1900;2:215-216
57. Oldstone M. Molecular mimicry and autoimmune disease Cell. 1987;50:819-820
58. de Pablo P, Dietrich T, Mc Alindon T. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US
59. 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.



60. Mc Graw 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.
61. Weissmann G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004;10:s26-31
62. 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 & *Rheumatology*. 2015;67(7):1729-1737.
63. Mercado F., Marshall R., Bartold P. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review *J Clin Periodontol* 2003;30:761-72
64. 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.
65. Scher J., Abramson S. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis*, and rheumatoid arthritis: what triggers autoimmunity and clinical disease *Arthritis Res Ther*. 2013;15:122
66. Mikuls T., Payne J., Reinhardt R., Thiele G., Maziarz E., Canella A., et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int immunopharmacol*. 2009;9:38-42.
67. 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.
68. Wegner N., Wait R., Sroka A., Erick S., Nguyen K., Lundberg K., Kinloch A., Culshaw., 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.
69. Havemose A., Westergaard J., Stoltze K., Dannekiold- Samsøe 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.
70. Carson D., Chen P., Kipps T. New roles for rheumatoid factor. *J Clin Invest* 1991;87:379-83



71. Kasser U., Gleissner C., Dehne F., Michel A., Willershausen-Zonnochen B., Bolte. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2248-51
72. 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 sinovial tissue. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(3):66.