



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FUNCIÓN DE NEUTRÓFILOS ASOCIADA A PACIENTES
CON PERIODONTITIS 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:

SHARON LIMA RODRÍGUEZ

TUTORA: Dra. EILEEN URIBE QUEROL



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.

Mi agradecimiento va dirigido a quienes han formado parte de mi camino y con especial cariño dedico este logro a mis padres, Norma Rodríguez y Eivar Lima por sus enseñanzas de vida.

Mamá, gracias porque representas virtud y fuerza que han sido a lo largo de mi vida una fortaleza para cumplir mis metas y sueños.

A mis hermanos, Angela, Oscar y Alejandra Lima.

Ale, gracias por ser mi gran amiga, confiar en mí y apoyarme.

A mi pareja Daniel Ayala que me ha impulsado a dar siempre mi mejor esfuerzo. En mi mente y corazón siempre te estaré agradecida por tu ayuda dentro y fuera de la facultad.

A mi tía, la doctora Arely Rodríguez porque siempre ha sido una gran inspiración para mí, eres una gran profesionalista y ser humano, te aprecio mucho.

A mi abuelita Josefina Martínez que siempre ha tenido ternura, comprensión y amor para mí.

A mis compañeros, amigos y profesores, presentes y pasados quienes han creído y confiado en mí, gracias a cada uno por sus enseñanzas.

Por último, pero no por ello menos importante agradezco y dedico esta tesina a la Universidad Nacional Autónoma de México que ha sido mi casa, mi cobijo y me ha dado tanto, gracias infinitas.

¡Gracias a todos!

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| CAPÍTULO 1 SALUD Y ENFERMEDAD PERIODONTAL..... | 5 |
| CAPÍTULO 2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL | 16 |
| CAPÍTULO 3 ARTRITIS REUMATOIDE..... | 22 |
| CAPÍTULO 4 TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE..... | 26 |
| CAPÍTULO 5 RESPUESTA INMUNOLÓGICA INNATA: LOS NEUTRÓFILOS..... | 28 |
| CAPÍTULO 6 RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ARTRITIS REUMATOIDE..... | 41 |
| CONCLUSIONES..... | 59 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 60 |

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tiene como objetivo ahondar en el conocimiento sobre la relación entre las afecciones orales y las enfermedades autoinmunes. En específico, se abordará la relación entre la periodontitis y la artritis reumatoide en conjunto con la función de los neutrófilos, en ambas enfermedades inflamatorias.

La artritis reumatoide es un padecimiento que se caracteriza por hinchazón, eritema y dolor de múltiples articulaciones; además del progreso hacia la destrucción y la pérdida de la arquitectura cartilaginosa y ósea (1), afectando al 1% de la población mundial (2).

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que conlleva la destrucción de los tejidos de soporte del diente (3). Se caracteriza por la pérdida moderada o avanzada del hueso alveolar, alteraciones en el color, la textura y el sangrado de la encía. (4) Uno de los principales patógenos asociados a la periodontitis crónica es *Porphyromonas gingivalis*. Esta bacteria está relacionada con la destrucción progresiva de los tejidos periodontales y produce una enzima, la peptidil-arginina desaminasa, que tiene la capacidad de metabolizar los residuos de arginina en citrulina. La citrulinización de proteínas altera la estructura y función de las mismas proteínas.

Evidencia reciente sugiere que la autoinmunidad de la artritis reumatoide se genera por anticuerpos contra las proteínas citrulinadas. La exposición crónica a proteínas citrulinadas en los sitios de periodontitis también puede predisponer a los individuos susceptibles al desarrollo de autoanticuerpos y al inicio de artritis reumatoide. (5)

Es importante ahondar en la patogenia de ambas enfermedades y de la respuesta inmunológica que se produce. Esto es fundamental para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, para dar una atención integral al paciente.

CAPÍTULO 1

SALUD Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Un periodonto sano es un estado libre de enfermedad periodontal inflamatoria donde no se encuentra pérdida de inserción, sangrado al sondeo ni presenta enrojecimiento. La encía no tiene inflamación clínica, ni supuración.

(6)

La periodontitis en cambio es una enfermedad inflamatoria crónica del periodonto, que rebasa la encía y destruye la inserción conectiva del diente (Figura1). La periodontitis se estimula por la

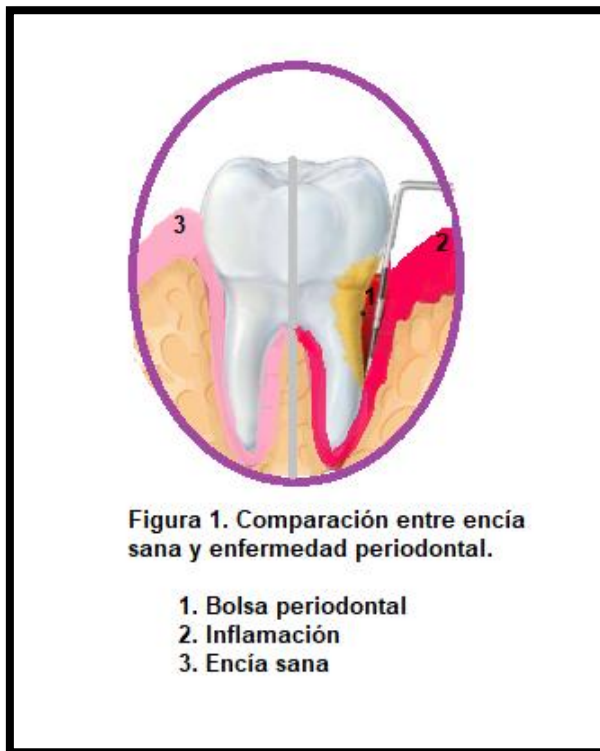


Figura 1. Comparación entre encía sana y enfermedad periodontal.

1. Bolsa periodontal
2. Inflamación
3. Encía sana

presencia prolongada de biopelícula subgingival, (3, 7) siendo una respuesta a la microbiota periodontal disbiótica que se acumula como una placa dentobacteriana en la superficie del diente debajo de la línea de la encía (7). La respuesta inflamatoria se caracteriza por una secreción no regulada de mediadores inflamatorios y de destrucción de tejidos derivados del huésped. Entre dichos mediadores, los que han sido más extensamente estudiados son la interleucina (IL) 1b, la IL-6, la prostaglandina E2 (PGE2), el factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor, TNF por sus siglas en inglés), el ligando de RANK (RANKL) y las metaloproteinasas de matriz extracelular (matrix metalloproteinase, MMP, por sus siglas en inglés), particularmente; la MMP-8, la MMP-9 y la MMP-13, así como células T reguladoras de citocinas (por ejemplo, IL-12 e IL-18) y de quimosinas. (3)

La periodontitis es la sexta enfermedad inflamatoria más común en los seres humanos. Tiene una prevalencia de entre el 10% y el 15% de la población adulta a nivel mundial (7,8). Es una enfermedad multifactorial. Se han descrito diversos factores de riesgo que la promueven, entre ellos; la herencia, los hábitos (como

tabaquismo y malas praxis de higiene oral), la propensión a enfermedades autoinmunes, la edad y las infecciones bacterianas. (7,9,10)

Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y peri-implantares.

Este año, la academia americana de periodoncia, la federación europea de periodontología y la colaboración de más de 120 autores actualizó la clasificación de enfermedades periodontales de 1999 (Tabla 1). La clasificación se actualizó con la finalidad de que los profesionales del área de la salud puedan contar con una clasificación universal, en la cual, los clínicos puedan diagnosticar y dar un tratamiento correcto y además los científicos puedan investigar la etiología, la patogenia y la historia natural, como el tratamiento de enfermedades y condiciones de la salud y enfermedad en el periodonto.

Se acordó en el consenso de la nueva clasificación que el sangrado al sondeo es el parámetro principal para definir los umbrales de gingivitis.

La clasificación se divide en cuatro rubros (Tabla 1):

1. Salud periodontal, enfermedades y condiciones gingivales.
2. Periodontitis.
3. Otras condiciones que afectan al periodonto.
4. Enfermedades y condiciones peri-implantarias.

Tabla 1. Clasificación de en enfermedades y condiciones periodontales y peri-implantares

| Salud periodontal, enfermedades y condiciones gingivales | Periodontitis | Otras condiciones que afectan al periodonto | Enfermedades y condiciones peri-implantarías |
|---|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Salud periodontal y gingival ▪ Gingivitis inducida por biofilm dental ▪ Gingivitis no inducida por biofilm dental | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedades periodontales necrosantes ▪ Periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica ▪ Periodontitis como término global | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedades sistémicas y otras condiciones ▪ Otras condiciones periodontales ▪ Deformidades mucogingivales y condiciones alrededor del diente ▪ Fuerzas oclusales traumáticas ▪ Factores protésicos relacionados al diente que modifica o predispone a las enfermedades gingivales | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Salud peri – implantaria. ▪ Mucositis peri – implantaria ▪ Peri – implantitis ▪ Deficiencia de los tejidos duros y blandos peri – implantarios |

(6)

1. **Salud periodontal:** En este rubro se trata de comprender que es salud y enfermedad.

La salud gingival es un estado libre de enfermedad periodontal inflamatoria, es el punto de partida y meta terapéutica para los pacientes que cursaron o estén cursando la enfermedad periodontal.

El sangrado al sondeo es el parámetro principal para definir los umbrales de gingivitis, por lo que la salud periodontal se encontrará en un

periodonto reducido posterior a cursar la enfermedad y sin sangrado al sondeo.

Dentro de la salud se definen dos parámetros:

- Salud clínica pristina o ideal: Lo presenta un porcentaje muy reducido de pacientes.

En estado de salud no se encuentra perdida de inserción, sangrado al sondeo, la profundidad al sondeo no es mayor a 3 mm, no presenta enrojecimiento, la encía no tiene inflamación clínica, ni supuración.

Presenta un número reducido de células inflamatorias en el surco gingival, siendo esto normal ya que es una vigilancia inmune fisiológica.

Los pacientes que están en este rubro son clínicamente sanos, con muy pocos marcadores de inflamación.

- Paciente clínicamente saludable: Se refiere a un tejido con muy bajos niveles de indicadores clínicos de inflamación como es el sangrado al sondeo y marcadores inflamatorios en el fluido gingival crevicular, a diferencia de la salud pristina en este punto podemos encontrar a parte del sangrado, enrojecimiento de la encía o un poco de inflamación sin llegar al punto de la patogenia gingival.

La salud periodontal está determinada por algunos rubros importantes que son: la microbiología del paciente (microorganismos que habitan en el paciente), los factores propios del huésped, factores por parte del medio ambiente, los factores predisponentes (agentes o condiciones de acúmulo de placa dental como la propia anatomía dental, la posición dental y las restauraciones) y los factores modificantes (agentes o condiciones que alteran la forma en la cual un individuo responde al acúmulo de placa subgingival donde tenemos como uno de estos factores al tabaquismo, condiciones sistémicas y medicamentos)

La salud también estará regida por factores controlables y no controlables, el clínico debe tener en mente esto ya que existirán factores como estado inmune del paciente, predisposición genética, medicamentos que no se pueden suprimir o retirar al paciente y que serán causantes del desarrollo de la enfermedad.

Por otra parte, algunos factores si se pueden modificar como control de algunas enfermedades (diabetes), tabaquismo o restauraciones y que ayudaran a encontrarnos frente a una salud periodontal completa.

Ahora, en esta sección se encuentra la gingivitis que afecta al 95% de la población mundial, según un estudio epidemiológico que se realizó de manera reciente, donde se encontró sangrado periodontal e inflamación (6). Sin embargo, de no cuidarse una gingivitis se puede desarrollar periodontitis.

2. **Periodontitis:** esta enfermedad afecta del 60 al 65 % de la población en relación con población adulta mayor a 65 años.

En este caso, lo que se busca para alcanzar la salud es controlar los factores locales y modificables, minimizar la inflamación y estabilizar la inserción, así como el hueso de tal manera que se evite la perdida dental por la progresión de esta enfermedad.

Un paciente que ha padecido periodontitis aun después de la remisión siempre será diagnosticado con periodontitis y por ello siempre tendrá que tener mantenimiento.

Después del tratamiento se tienen dos escenarios:

- Estabilidad de la enfermedad periodontal: Siendo pacientes que cursaron un tratamiento de manera exitosa a través de los factores locales y sistémicos, resultado de un sangrado al sondeo mínimo, aumento de en el nivel de inserción y una ausencia de la destrucción progresiva.

Con un buen pronóstico para llegar a tener estabilidad y resolución total de la enfermedad.

- Remisión o control en la enfermedad periodontal: Se presenta en pacientes en donde se ha tenido una reducción de la enfermedad disminuyendo la inflamación, disminución de profundidad de bolsa y aumento en los niveles de inserción, pero no una resolución total de los síntomas de la enfermedad, debido a la imposibilidad de tener un control óptimo en los factores locales o sistémicos.

En la periodontitis se van a incluir las enfermedades periodontales necrosantes, periodontitis como manifestaciones sistémicas y periodontitis como término global.

La periodontitis se divide en estadios y en grados.

- a) **Estadios:** Se determinará dependiendo de la severidad de la enfermedad, teniendo como variables la pérdida clínica de inserción, cantidad y porcentaje de la pérdida ósea, profundidad al sondeo, presencia y extensión de defectos óseos angulares, participación de furca, movilidad dental, pérdida dental a consecuencia de la periodontitis. (Tabla 2.)

Se subdivide en cuatro estadios:

*Estadio I: Periodontitis inicial, presenta fases tempranas de la pérdida de inserción y es la frontera entre gingivitis y periodontitis. Se lleva a cabo una terapéutica simple.

*Estadio II: Periodontitis moderada, periodontitis bien establecida, con manejo simple en el tratamiento, aunque en ocasiones se requiere de un tratamiento más intensivo en estos pacientes.

*Estadio III: Periodontitis severa con potencial para pérdida dental adicional, en este estadio la enfermedad ya produjo un daño significativo al aparato de inserción, si no se lleva un tratamiento adecuado puede llevar a pérdida dental.

Se va a caracterizar por presencia de lesiones periodontales profundas que se van a extender la porción media de la raíz a él ápice, teniendo una terapéutica más complicada por los defectos intraóseos y participación de la furca que puede presentar el paciente.

Puede presentar ya pérdida dental, defectos en el reborde alveolar, aunque la función masticatoria aún se conserva.

*Estadio IV: Periodontitis severa con potencial para pérdida de la dentición, se ven afectados casi todos los tejidos periodontales.

El tratamiento requiere un trato multidisciplinario porque se ha perdido la función masticatoria.

| Tabla 2. Estadios de periodontitis (6) | | | | |
|--|---|---|---|--|
| | Estadio I (Periodontitis incipiente) | Estadio II (periodontitis moderada) | Estadio III (Periodontitis severa con potencial para pérdida dental adicional) | Estadio IV (Periodontitis avanzada con pérdida dental extensa y potencial para pérdida de la dentición) |
| Severidad | | | | |
| Pérdida de la inserción | 1 - 2 mm | 3 - 4 mm | ≥ 5 mm | ≥ 5 mm |
| Pérdida ósea radiográfica | Tercio coronal (< 15%) | Tercio coronal (15 – 33%) | Se extiende hacia el tercio medio de la raíz o más allá | Se extiende hacia el tercio medio de la raíz o más allá |
| Pérdida dental asociada con periodontitis | No hay pérdida dental en consecuencia de la periodontitis | No hay pérdida dental en consecuencia de la periodontitis | Pérdida dental a causa de periodontitis de ≤ 4 dientes | Pérdida dental a causa de periodontitis de ≥ 5 dientes |

- b) Extensión y disminución (localizada, generalizada, distribución molar – incisivos)
- c) Grados: El grado proveerá información de las características biológicas de la enfermedad, evidencia o riesgo de rápida progresión, respuesta anticipada al tratamiento que incluye que la presencia o la ausencia de este puedan causar problemas en la salud general del paciente.

Existen tres grados de periodontitis (Tabla 3):

*Grado A: Baja tasa de progresión.

*Grado B: Moderada tasa de progresión.

*Grado C: Tasa rápida de progresión.

Se mostrará una tabla, en seguida en el cual vemos los parámetros principales que lo caracterizan.

| Tabla 3. Grados de periodontitis | | | | | | |
|---|---------------------------------|-------------------|---|---|---|--|
| | | Grado A | Grado B | Grado C | | |
| Criterios primarios | Evidencia directa de progresión | | Evidencia de ausencia de pérdida a lo largo de 5 años | 2 mm a lo largo de 5 años | ≥ 2 mm a lo largo de 5 años | |
| | Porcentaje de pérdida ósea/edad | | <0.25 | 0.25 – 1.0 | > 1.0 | |
| | | Fenotipo del caso | Depósitos grandes de biopelícula con niveles de destrucción bajos | Destrucción acorde a los depósitos de biopelícula | Destrucción desproporcional a los depósitos de biopelícula, evidencia de pérdida rápida | |
| Modificadores del grado | Factores de riesgo | Tabaquismo | No fumador | Fumador de < 10 cigarros al día | Fumador de > 10 cigarros al día | |
| | | Diabetes | Normoglucémico/sin diagnóstico de diabetes | HbA1c < 7.0% en pacientes diabéticos | HbA1c > 7.0% en pacientes diabéticos | |

- **Enfermedades periodontales necrosantes.**

Diagnosticadas basadas en hallazgos clínicos.

- a) Gingivitis necrosante.
- b) Periodontitis necrosante.
- c) Estomatitis necrosante.

3. Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas y condiciones del desarrollo y adquiridas.

- **Enfermedades sistémicas y otras condiciones que afectan al periodonto:**

*Desordenes sistémicos poco frecuentes, con presentación temprana en los pacientes y periodontitis agresivas.

*Otras condiciones sistémicas: Como neoplasias.

*Enfermedades sistémicas comunes: como diabetes mellitus.

- Otras condiciones periodontales:

*Abscesos periodontales: con tratamientos de emergencia por el dolor y caracterizado por destrucción rápida.

*Lesiones endodónticas periodontales: Relacionada con patología endodóntica.

- Deformidades mucogingivales y condiciones alrededor de los dientes.

Estará basada en la pérdida de los niveles clínicos de inserción, incorporando la valoración de la raíz expuesta y la valoración de la posición de la unión cemento esmalte.

Se toman los siguientes puntos para este parámetro de la clasificación:

- a) Fenotipo gingival
- b) Recesión gingival de tejido blando.
- c) Ausencia de encía.
- d) Profundidad de un vestíbulo reducido.
- e) Frenillo aberrante o posición del musculo inadecuada.
- f) Exceso gingival.
- g) Color anormal.
- h) Condiciones de la superficie radicular expuesta.

Hablando de recesiones gingivales, combina parámetros clínicos como fenotipo gingival y superficie de la raíz expuesta (6,10,15), se orienta al tratamiento.

Recesiones:

*Recesión tipo 1: Sin pérdida de inserción interproximal con unión cemento esmalte interproximal no es detectable en mesial o distal por lo que se puede tener un 100% de cobertura radicular.

*Recesión tipo 2: Pérdida de inserción interproximal, en la cual la pérdida es igual o menor a la pérdida de inserción que tendremos en la cara vestibular del diente. Cobertura radicular viable.

*Recesión tipo 3: Pérdida de inserción interproximal, en la cual es mayor a la pérdida de inserción que tendremos en la cara vestibular del diente. Cobertura radicular no viable.

- Fuerzas oclusales traumáticas

Fuerza que excede la capacidad adaptativa del periodonto y/o los dientes.

- a) Trauma oclusal primario.
- b) Trauma oclusal secundario.
- c) Fuerza ortodóntica.

- Factores protésicos y relacionados al diente que modifican o predisponen a las enfermedades gingivales inducidas por placa o a las periodontitis.

- a) Factores localizados relacionados con el diente.
- b) Factores localizados relacionados con la prótesis dental.

4. Enfermedades y condiciones peri-implantarias.

Se desglosará en este punto, cuatro rubros:

1. Salud peri – implantaría

Parámetros de salud.

2. Mucositis peri – implantaría

Analógico a la gingivitis.

3. Peri – implantitis.

Analógico a la periodontitis.

4. Deficiencia de los tejidos duros y blandos peri – implantarios.

Deficiencias por cicatrización post extracción, infecciones endodónticas graves, fracturas radiculares, tablas óseas vestibulares delgadas, posición pobre de los dientes (apiñamiento, vestibularización), agenesia dental.

En estos casos se deberá realizar un tratamiento previo para poder colocar un implante (6)

CAPÍTULO 2

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

Existe una diferencia del tratamiento, según la etapa de la enfermedad periodontal. En estadios iniciales una higiene oral, profilaxis, y en algunos casos, tartrectomía (eliminación de cálculo dental o masa mineralizada adherida a los dientes por medio de ultrasonidos e instrumentos odontológicos especiales), será suficiente. Cuando el paciente se encuentra en un estadio más avanzado, el plan de tratamiento va a ser más complejo y agresivo usando el curetaje, alisado radicular y farmacoterapia dependiendo de cada caso (11).

Sin embargo, debe recordarse que uno de los pilares de la salud periodontal fue y sigue siendo una buena higiene oral con una adecuada técnica impartida por el tratante, uso de aditamentos y revisiones periódicas que en todas las fases del tratamiento deben llevarse a cabo. (6)

El tratamiento de la periodontitis tiene la siguiente secuencia:

Fase I: Fase no quirúrgica, tiene el objetivo de eliminar factores etiológicos de las enfermedades gingivales y periodontales.

Fase II: Fase quirúrgica.

Fase III: Fase de restauración (reparación).

Fase IV: Fase de mantenimiento, para conservar el resultado y prevenir cualquier deterioro posterior y la recurrencia de la enfermedad. (9)

- Fase I (no quirúrgica): Se realiza un tratamiento periodontal no quirúrgico que es un conjunto de procedimientos de tipo mecánicos y/o a base de químicos terapéuticos con el fin de eliminar o disminuir la cantidad de la película dental o también llamada biopelícula. En pacientes con presencia de cálculo es indispensable hacer raspado y alisado radicular. (11)
- Fase II (quirúrgica): Generalmente el tratamiento periodontal quirúrgico está indicado cuando el tratamiento no quirúrgico no alcanza los resultados deseados.

En esta fase se procederá a realizar una serie de tratamientos quirúrgicos (dependiendo el caso), con el fin de reducir profundidad de la bolsa periodontal, la cual es una profundización en el surco gingival, propiamente el nivel de inserción de prueba (PAL) o clínica (CAL) y que va a medirse al insertar una sonda. Las evaluaciones de sondaje se pueden llevar a cabo en diferentes lugares de la circunferencia del diente (sitios bucal, lingual, mesial o distal). (10)

La fase quirúrgica nos ayudara a la corrección de defectos mucogingivales. Además, es vital para tener mayor acceso y visibilidad a superficies dentales en zonas en la que con el tratamiento no quirúrgico no se alcanzaron.

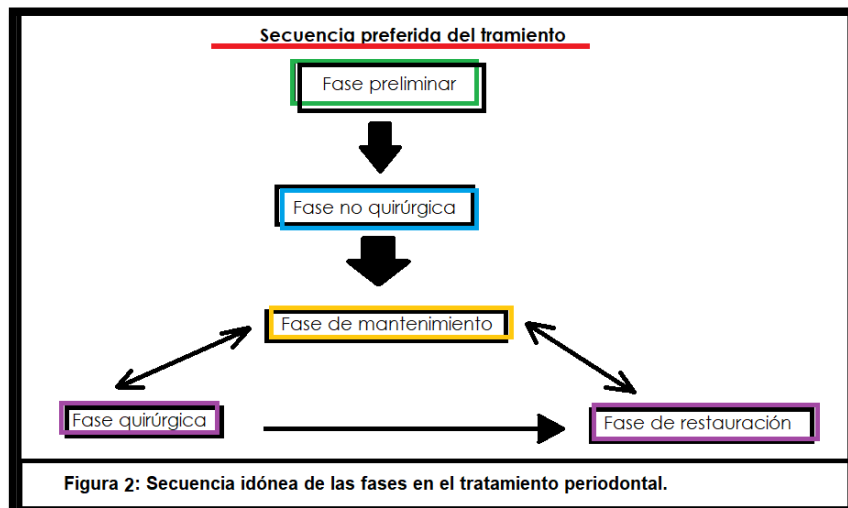
Se utiliza antibioticoterapia y sustancias antimicrobianas para su uso local para prevenir infecciones.

Dentro de la terapéutica también se va a indicar al paciente el uso de analgésicos para evitar molestia o dolor, así como mitigar la inflamación que puede ser generada posterior a un tratamiento quirúrgico.

- Fase III (De restauración, reparación o reconstructiva): abarca lo que es colocación de férulas periodontales, cirugía mucogingival, alargamiento de coronas y remisión a diferentes especialidades como prótesis.
- Fase IV (De mantenimiento): en la que se realizará una reevaluación, control de placa bacteriana periódica y profilaxis de cada 3 o 4 meses. (11).

En la siguiente imagen (Figura 2) veremos la secuencia adecuada en la que se deben realizar las fases y subsecuentemente encontraremos una tabla que desglosara el tratamiento periodontal (Tabla 3).

| Tabla 3. Fases del tratamiento periodontal (12) | |
|---|---|
| Fase preliminar | <p>Tratamiento de urgencia: Dental, periodontal u otros</p> <p>En este se realiza historia clínica y un plan de tratamiento. Además, que se realizan extracciones dentales sin remedio o sustitución provisional</p> |
| Fase no quirúrgica (I) | <p>Control de placa y educación al paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Control de dieta (pacientes con caries generalizada) <input type="checkbox"/> Eliminación de cálculos y alisado radicular <input type="checkbox"/> Corrección de factores prostéticos y de restauraciones irritantes <input type="checkbox"/> Limpieza de las caries y restauración <input type="checkbox"/> Tratamiento antimicrobiano (local y sistémico) <input type="checkbox"/> Tratamiento oclusivo <input type="checkbox"/> Movimiento ortodóntico pequeño <input type="checkbox"/> Ferulización y prótesis provisionales |
| Evaluación de respuesta de la fase no quirúrgica | <p>Se realiza una revaloración posterior a la segunda fase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Profundidad de bolsa periodontal <input type="checkbox"/> Placa, cálculos, caries |
| Fase quirúrgica (II) | Tratamiento periodontal |
| Fase de restauración (III) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Restauraciones finales: Aparatos prostodónticos fijos y removibles <input type="checkbox"/> Evaluación de la respuesta a los procedimientos de restauración <input type="checkbox"/> Examen periodontal |
| Fase de mantenimiento (IV) | <p>Revisiones periódicas: placa, cálculos, estado gingival (bolsas periodontales e inflamación), oclusión, movilidad dental, otros cambios patológicos</p> |



En relación con el tratamiento farmacológico es importante mencionar la terapéutica utilizada en esta enfermedad.

Propiamente la periodontitis es una infección que es causado o bien sostenida por bacterias que viven en los sitios enfermos por ello es importante hacer uso de terapéutica farmacológica, ya que la bolsa periodontal (como sitio abierto) se hallara sujeta a la recolonización dentro y fuera de los tejidos periodontales, aun después del tratamiento.

Debe tomarse en cuenta que el tratamiento periodontal se orientara a una mezcla de diferentes bacterias (4,10)

También se deben considerar especies bacterianas altamente patológicas que (*A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis*) indican un mayor riesgo de destrucción periodontal.

En el caso de las enfermedades periodontales los medicamentos se administrarán por vía sistémica o por aplicación directa a la bolsa periodontal.

De manera local los agentes antimicrobianos logran una mejor concentración que no es posible por vía sistémica y se limita su uso en lesiones visibles clínicamente.

En cuestión de la administración sistémica es mucho mejor utilizarlo si las bacterias diana están dispersas, porque el fármaco se distribuirá por todo el organismo. (4)

A continuación, se mostrará una tabla con antibióticos sistémicos que son recomendados para el tratamiento de esta enfermedad. (Tabla 4)

| Tabla 4. Antibióticos sistémicos, recomendados actualmente para el tratamiento de las enfermedades periodontales. (4) | | |
|--|---|---|
| Antibiótico | Microbiología | Dosis usual |
| Clindamicina | Anaerobios gran negativos, ausencia de <i>A. actinomycetemcomitans</i> | 100 – 300 mg/ 6 h De 7 a 10 días |
| Metronidazol | <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> , especies de treponema | 250 – 500 mg/ 8 h De 7 a 10 días |
| Doxiciclina | Infección inespecífica | 100 – 200 mg/ 24 h De 7 a 14 días |
| Metronidazol & amoxicilina | <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> con gran cantidad de patógenos grampositivos | 250 – 500 mg/ 8 h 375 – 500 mg/ 8 h Por 7 días |
| Metronidazol & ciprofloxacina | <i>A. actinomycetemcomitans</i> , Hipersensibilidad a β lactámicos o presencia de microorganismos entéricos sensibles | 250 – 500 mg/ 8 h 500 mg/ 12 h Por 7 días |
| Metronidazol & cefuroximaxetilo | <i>A. actinomycetemcomitans</i> , hipersensibilidad a amoxicilina | 250 – 500 mg/ 8 hrs 250 – 500 mg/ 12 hrs Por 7 días |

Es necesario que al enviar medicamentos concienticemos al paciente de su adecuado uso para evitar el riesgo de generar resistencia bacteriana antimicrobiana.

En cuestión del tratamiento antimicrobiano local nos encontramos con su administración por medio de colutorios, soluciones de irrigación, colocación directa del agente antimicrobiano en la bolsa periodontal.

Encontramos diferentes presentaciones para su administración y diferentes medicamentos que a continuación serán nombrados.

La administración fue por medio de:

- Barnices (clorhexidina)
- Geles (doxiciclina, metronidazol, minociclina, azitromicina)
- Fibras de polímero no absorbible (tetraciclina)
- Chips de gelatina (clorhexidina)
- Pomadas (tetraciclina)
- Microesferas de polímero absorbible (minociclina)
- Colutorios de clorhexidina (4).

En cuestión de la clorhexidina, se ha demostrado que tiene un buen efecto terapéutico y suele presentarse en dos concentraciones, al 0.12% y al 0.2%, se recomienda realizar un enjuague con 10 ml de producto a una concentración del 0.2% o de 15 ml al 0.12%, observándose que los resultados con ambas formulaciones son igual de efectivos. (13)

CAPÍTULO 3

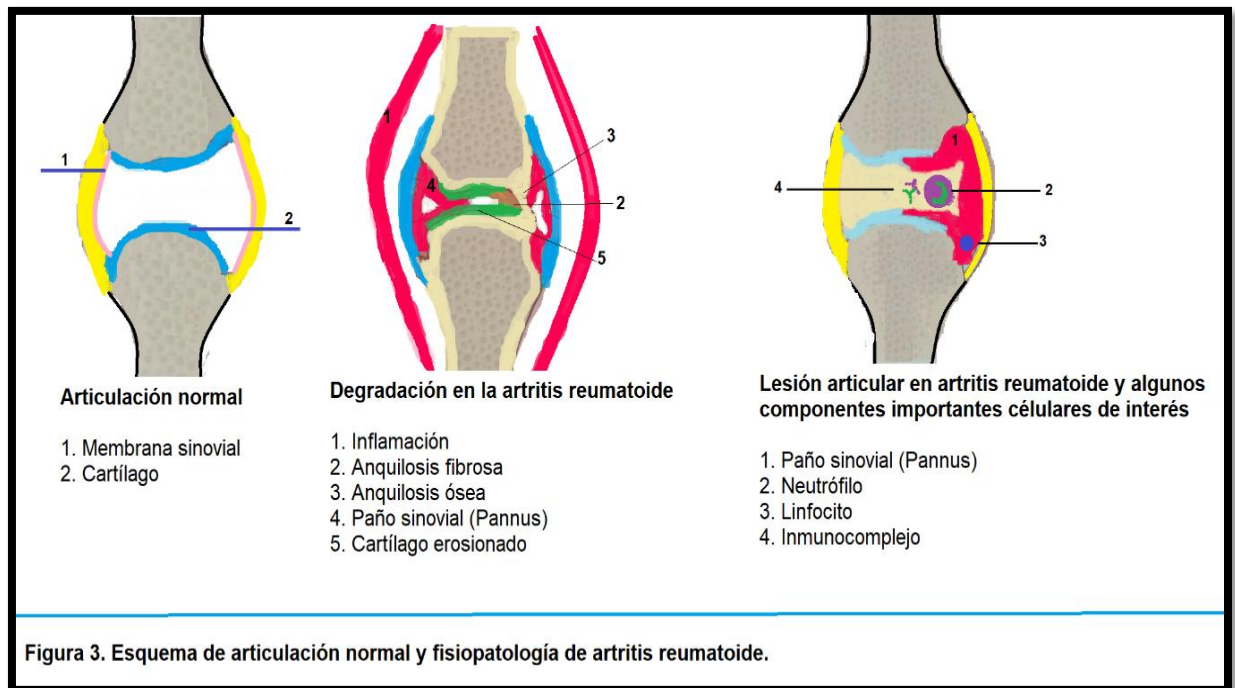
ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta a muchos tejidos pero que ataca principalmente a las articulaciones que son las que permiten el movimiento y proporcionan estabilidad mecánica, produce una sinovitis inflamatoria y proliferativa no supurativa, que bien se puede explicar como la inflamación de la membrana sinovial (delgada lámina de tejido que cubre la mayor parte de la superficie interna de las articulaciones), que se presenta con aumento de volumen. La artritis tiene tendencia a tener un progreso que frecuentemente llega a destruir el cartílago y el hueso subyacente. (2,12)

En las articulaciones generalmente se presenta de manera simétrica con aparición regularmente en articulaciones de pies y manos. (12)

La sinovial se volverá edematosa y engrosada e hiperplásica. Con formación de su contorno liso en otro cubierto de vellosidades bulbosas y frágiles. (12)

Se va a caracterizar por hiperplasia de células sinoviales e infiltrado inflamatorio denso, aumento de vascularización, exudado fibrinopurulento sobre la sinovial y las superficies articulares, actividad osteoclástica en el hueso subyacente que permitirá causar erosiones yuxtaarticulares y quistes subcondrales que en conjunto producen un paño sinovial, llamado pannus (masa sinovial edematosa, formada de células inflamatorias, tejido de granulación y fibroblastos), el pannus crecerá sobre el cartílago articular y lo erosiona, con el tiempo destruirá el cartílago para después formar una anquilosis fibrosa que al final osificara y fusionara los huesos (anquilosis ósea). (12) (Figura 3)



La artritis además afecta a la piel, pulmones, el bazo, el pericardio, el miocardio, las válvulas cardíacas, la aorta, vasos sanguíneos y a las vísceras, en dichos casos causa nódulos reumatoides, pero además puede causar vasculitis en el caso de los vasos sanguíneos. (12)

Se considera que esta enfermedad inflamatoria es poligénica y multifactorial y en donde coexisten interacciones inmunológicas y genéticas que están involucradas en el resultado final de la enfermedad clínica. (1)

Actualmente se sabe que afecta a una persona por cada 100 habitantes, que es el 1% de la población mundial (OMS) y en la población mexicana afecta al 1.6 % (INEGI)

Suele presentarse entre los 25 y los 50 años, siendo las mujeres más afectadas ya que en la población por cada tres mujeres solo un varón padece artritis reumatoide (INEGI)

Dentro de la patogenia de la enfermedad encontraremos una serie de factores ambientales, genéticos que contribuyen a su aparición. Los cambios patológicos estarán determinados por anticuerpos contra autoantígenos y por inflamación provocada por citocinas que serán segregadas en especial por linfocitos T CD4+, por dicho motivo la forma de detección a través del tiempo ha cambiado al conocer que la mayoría de los pacientes presentan anticuerpos dirigidos contra

péptidos y proteínas citrulinadas, actualmente se realizan exámenes de autoanticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA) para el diagnóstico de artritis reumatoide que de resultado citrulina (12,14)

Los linfocitos pueden iniciar su respuesta inmunitaria por una reacción con un antígeno que probablemente pudiere ser microbiano o un autoantígeno, aunque en realidad no se ha podido descubrir hasta el momento que orilla al organismo a generar una respuesta inmunitaria como en este caso en donde se estimulan varios procesos y que por su puesto se observa sobre todo la inflamación que es a su vez estimulada sobre todo por las citocinas que se produjeron de los linfocitos T y que causan daño tisular. (8, 12,15)

Las citocinas de mayor importancia son (12):

- IL-7 procedente de los linfocitos T colaboradores 17, que atrae neutrófilos y monocitos.
- IFN γ procedente de los linfocitos T colaboradores 1, que activa los macrófagos y las células sinoviales residentes.
- TNF y la IL – 1 que provienen de los macrófagos, que estimulan las células sinoviales residentes para segregar proteasas que destruyen al cartílago hialino.
- RANKL expresado por los linfocitos T activados, que estimulan la resorción ósea.

Gran parte de los anticuerpos que se producen en los órganos linfáticos son específicos de las proteínas citrulinadas (ACPA), como tal en los que los residuos de arginina se convierten en citrulina. (12)

En esta enfermedad inflamatoria se depositan en las articulaciones complejos antígeno-anticuerpo que está compuesto de fibrinógeno citrulinado, colágeno tipo II, α -enolasa y vimentina, además también de anticuerpos séricos IgM o IgA y que se unen a formaciones Fc de su propia IgG (a esto se le denomina factor reumatoide) (2,12,14)

Los anticuerpos contra estos péptidos mencionados, como se ha mencionado se utilizan como marcadores de diagnóstico en la enfermedad (12)

También se piensa que existe una predisposición genética hereditaria en donde los alelos HLA – DRB1, están directamente relacionados con la artritis reumatoide, estos alelos comparten una secuencia de aminoácidos en una región polimorfa de la cadena β , denominada como epítipo compartido y con localización en la hendidura de unión al antígeno(s) que inicia la sinovitis inflamatoria. (2,12,16)

Como se mencionó anteriormente, se desconoce el factor que activa a la artritis reumatoide, pero se ha comprobado que la producción de antígenos citrulinados esta favorecida por infecciones y tabaquismo que además crean epítipos nuevos y desencadenando la enfermedad. (2,12,16)

Los anticuerpos contra estos péptidos mencionados se utilizan como marcadores de diagnóstico en la enfermedad. (12)

En cuestión de su evolución es de progresión lenta (12), pero desafortunadamente muchos de los pacientes empiezan un tratamiento posterior a tres años de inicio de la enfermedad (OMS). Suele presentar malestar general y después de varias semanas o meses afecta a las articulaciones pequeñas de pies y manos (metacarpofalángicas e interfalángicas proximales) seguido por las muñecas, codos y rodillas. (12,17)

Las articulaciones están tumefactas y calientes, se presenta dolor y rigidez con un tendencia matutina o bien posterior a la inactividad. (12)

Típicamente los pacientes presentan en los primeros 4 a 5 años mayor daño con aumento de tamaño progresivo de las articulaciones, disminución de la amplitud de movimiento. (12)

En 20% de los pacientes tienden a tener periodos de remisión parcial o completa y con reapariciones de modo inevitable que afecta a otras articulaciones que no estaban afectadas, en un 10% tienen un inicio agudo con síntomas intensos y afección poliarticular. (12)

Tiene la característica de la inflamación de los tendones, los ligamentos, a veces afección en el músculo esquelético colindante y que produce desviación radial de la muñeca, desviación cubital de los dedos y flexión – hiperextensión de los dedos (deformidad en cuello de cisne, deformidad en ojal). (12)

La artritis reumatoide causara que las articulaciones carezcan de estabilidad y tengan una amplitud de movimiento mínima o nula. (12)

CAPÍTULO 4

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

En cuestión de los tratamientos a esta enfermedad inflamatoria, van dirigidos a disminuir el dolor, la inflamación, hacer lenta la progresión de la enfermedad e incluso a contrarrestar las consecuencias de la respuesta autoinmunitaria para detener la destrucción articular (12,14).

Se utilizan inmunosupresores, estos agentes son citostáticos (que inhiben la proliferación de linfocitos), fármacos sintéticos como metotrexato, o corticoides que median numerosas acciones antiinflamatorias.

Recientemente se ha intentado aprovechar el conocimiento del sistema inmunológico para diseño de tratamiento más selectivo: terapias biológicas, basadas en administración de anticuerpos dirigidos contra citrullinas particulares y que en todo caso también algunos que interfieren con la respuesta de los linfocitos T y B, se administración de agentes neutralizantes de IL-6, una citocina que cumple un papel particularmente relevante en la promoción de perfil Th17, con gran éxito, pero con alto riesgo de reactivación de M. tuberculosis (por bloqueo de TNF – α) y amiloidosis sistémica (14)

Es importante puntualizar que el tratamiento no está dirigido a curar la enfermedad ya que no se ha encontrado exactamente el agente causal de la misma y que el tratamiento hasta el momento solo es paliativo. (Tabla 6)

Tabla 6. Tratamiento (18)

- **Terapia física y de rehabilitación**
- **AINE para reducir el dolor y la inflamación**
- **Corticoides para reducir la inflamación y la progresión de la enfermedad**
- **Antireumáticos modificadores de la enfermedad (ARME), para modificar el curso de la enfermedad y prevenir las lesiones articulares**

***AINE**

***Corticoides:**

- Dosis bajas por vía oral (10 mg/día, prednisona o equivalente)**
- Inyecciones intraarticulares (5-20 mg de acetónido de triamcinolona)**

***ARME que ira en función de la gravedad de la enfermedad:**

- Primera elección: hidroxicloroquina, sulfasalacina, metotrexato, leflunomida, terapia biológica**
- Segunda elección: sales de oro, penicilamina, azatioprina, ciclosporina**
- Asociaciones: Es decir el conjunto de estas terapias**

CAPÍTULO 5

RESPUESTA INMUNOLÓGICA INNATA: LOS NEUTRÓFILOS

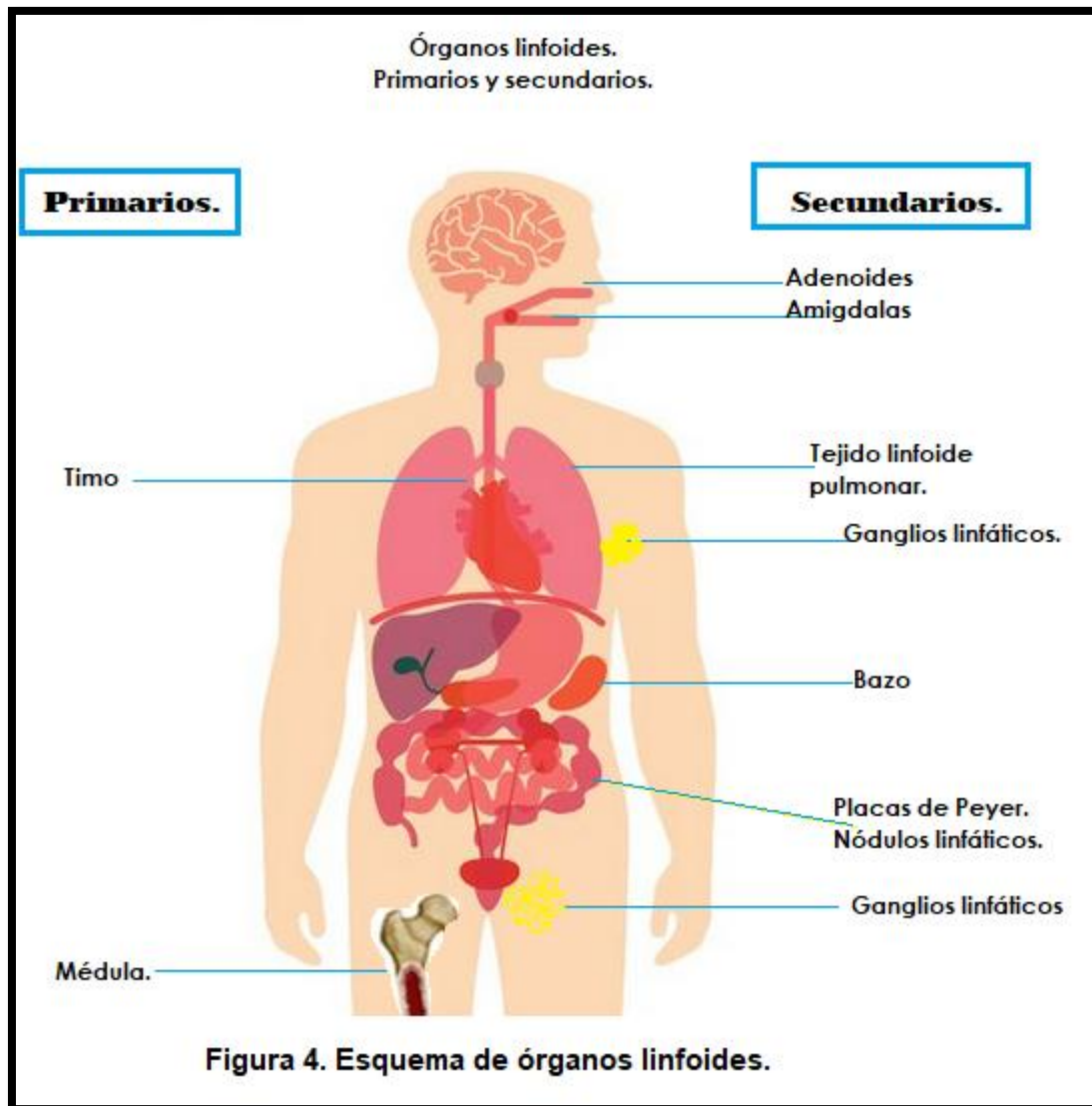
El término inmunidad deriva del latín *inmunitas* (libre o exento de), podemos definirlo como el conjunto de mecanismos de defensa de un ser vivo, gracias a los cuales puede defenderse de microorganismos patógenos presentes en el medio ambiente, o librarse de las células anormales que se desarrollan en su interior.

A partir del segundo mes de desarrollo fetal comienza el desarrollo de la inmunidad en el saco vitelino (19).

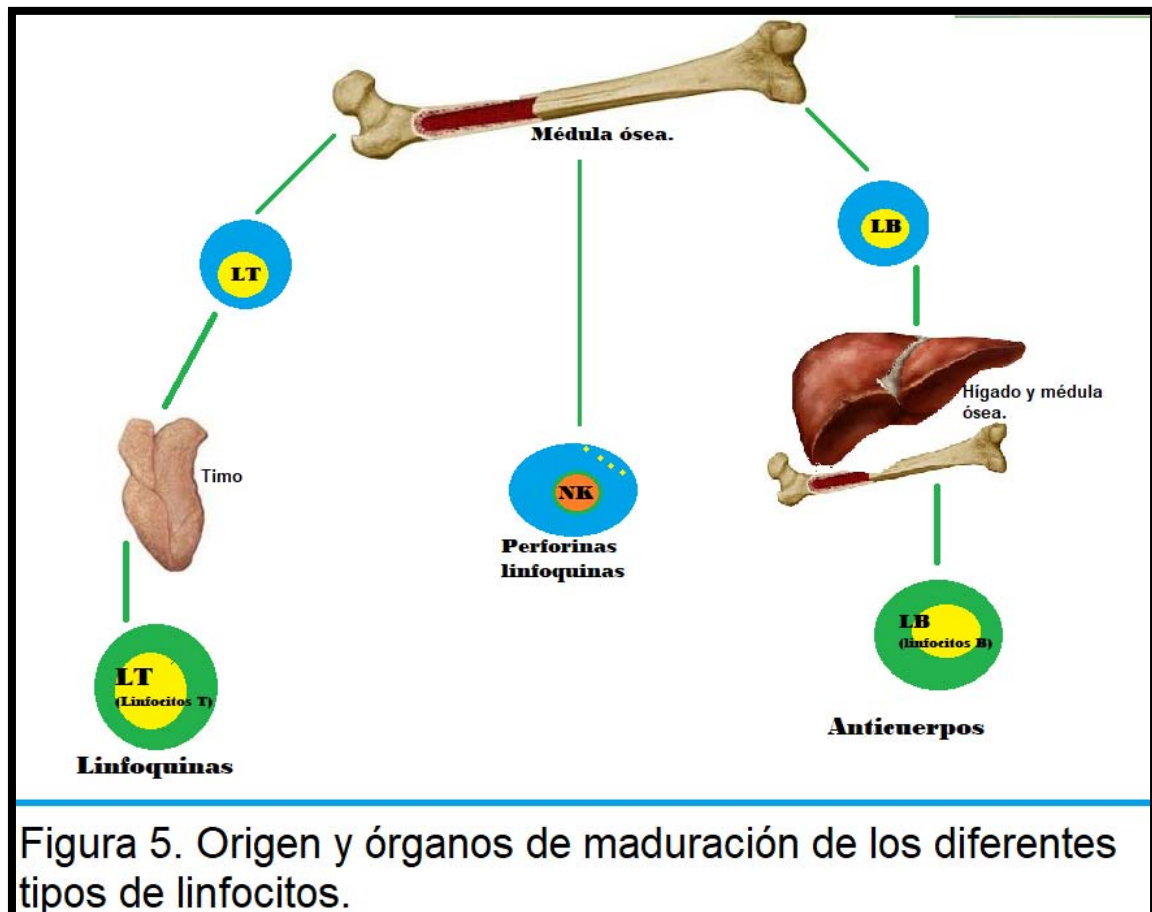
Los órganos del sistema inmune son los que se generarán, madurarán y tendrán interacción con las células que lo conforman. Van a dividirse en primarios, secundarios y terciarios (Figura 4) (20)

Los primarios vienen de la médula ósea roja (ubicado primordialmente en vértebras, hueso ilíaco y epífisis de los huesos largos) en donde se producen las células del sistema inmune (línea eritroide, mieloide y linfoide), y el timo, donde maduran, proliferan y se diferencian, antes de pasar al torrente circulatorio y ubicarse en los órganos linfoides secundarios.

Los órganos linfoides secundarios son el bazo (órgano de función mixta: hematológica e inmunológica) y los ganglios linfáticos (órganos de filtro para la linfa, almacén de linfocitos, centro de producción de anticuerpos, citocinas y células de memoria) en donde los linfocitos reciben información de la llegada de los microorganismos patógenos.



Aquí se activan e inician su transformación e inician la producción de moléculas de defensa como citocinas (moléculas proteicas que actúan como reguladores del funcionamiento de otras) y anticuerpos (proteínas, llamadas inmunoglobulinas (IgS), derivadas de linfocitos B y que son células plasmáticas, generadas en respuesta de un antígeno y que son muy específicas para cada antígeno), en la Figura 5, vemos un esquema que ejemplifica el origen de estas células y la producción que tienen.



Por los canales linfoides y por la sangre llegan a los ganglios las células con información captada por fagocitos.

Los órganos linfoides terciarios son acúmulos de neoformaciones linfoides que se generan en las infecciones crónicas y en las afecciones autoinmunes, que aparecen ante estímulos inflamatorios (neogénesis).

Se diferencian en que cambian de tamaño, desaparecen al terminar o controlarse el proceso inflamatorio y no tienen cápsula.

Son comunes en artritis reumatoide, hepatitis C, entre otras. (20)

La respuesta inmunológica va a depender de tres tipos celulares: macrófagos, linfocitos T y B, que median los procesos de la inmunidad innata, así como la inmunidad adquirida.

La respuesta inmunológica actúa por medio del trabajo celular, unas en conjunto con otras de manera directa o bien a través de interleucinas y a su vez el sistema inmunológico está conectado con el sistema de complemento, de las citocinas, de coagulación y fibrinolítico.

Estos participan en condiciones normales durante embriogénesis, inflamación, cicatrización, reparación, hipersensibilidad, en el desarrollo de neoplasias o bien en enfermedades autoinmunes (19), como la artritis reumatoide.

La respuesta inmunológica se divide en dos:

1. Respuesta de inmunidad innata: comprendida sobre todo por barreras físicas y anatómicas (piel y epitelios de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario)
2. Respuesta de inmunológica adaptativa (“memoria inmunitaria”): La “memoria inmunitaria” protegerá por años o por toda la vida al organismo de ciertas enfermedades.

Inmunidad Innata o inespecífica.

Los mecanismos de la inmunidad innata no son específicos en el sentido que resultan efectivos contra un amplio rango de agentes potencialmente infecciosos. (19)

Aunque está comprendida sobre todo por barreras físicas y anatómicas su actividad protectora no se limita a una acción pasiva ya que confluye en un amplio conjunto de tipos celulares que no solo incluyen leucocitos, sino también las células que integran la piel y los epitelios de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario, así como las células parenquimatosas que conforman los diversos tejidos, siendo capaces de reconocer microorganismos y sus productos.

La inmunidad innata tiene los siguientes componentes:

- Factores constitutivos.
- Barreras naturales.
- Moléculas de reconocimiento.
- Células.

- Sistema enzimático.
- Fagocitosis.
- Inflamación.

Esta amplitud de tipos celulares comparte una herramienta: los receptores de reconocimiento de patrones.

Esto les permitirá a las células el reconocimiento rápido y eficaz de un proceso infeccioso para su pronta acción inmunitaria.

Los receptores de reconocimiento de patrones van a identificar patrones moleculares asociados a patógenos que estén presentes en los microorganismos, pero no en el huésped y que son compartidos por ciertos microorganismos y son fundamentales en su supervivencia, así como en su patogenicidad.

Entre los patrones moleculares asociados a patógenos, encontraremos que los diferentes mecanismos de la inmunidad innata van a reconocer a (1):

- Lipopolisacáridos (LPS), presentes en la superficie de bacterias gramnegativas.
- Flagelina: Componente estructural del flagelo bacteriano.
- Peptidoglucano: Componente de la pared bacteriana.
- Ácidos nucleicos microbianos.

Por otra parte, las células de la inmunidad innata participan mediante dos mecanismos en la respuesta inmune:

1. Ejerciendo una acción antimicrobiana.
2. Produciendo mediadores capaces de orientar el curso de la respuesta inmunitaria que puede ser innata o adaptativa.

La inmunidad innata contribuye a la erradicación de los microorganismos infecciosos a través de diferentes mecanismos antimicrobianos celulares y humorales.

El conjunto de mecanismos de la inmunidad innata es eficaz, pero no tendrá memoria si vuelve a tener contacto con el antígeno y su respuesta será inducir a la actividad de la inmunidad adquirida, si es que de no pudiera controlar a los patógenos.

En relación con los componentes celulares encontramos: leucocitos (granulocitos neutrófilos, macrófagos, células natural killers (NK)), células epiteliales, células endoteliales y múltiples células de los órganos en general.

Los mecanismos humorales incluirán la acción de citocinas y quimiocinas.

En la fase humoral nos encontramos con el sistema de complemento que es el de mayor impacto frente a las infecciones bacterianas.

Todas las células anteriormente mencionadas tendrán su origen en la célula troncal o pluripotencial de la médula ósea por acción de diferentes citocinas, que como se mencionó anteriormente son esenciales para los mecanismos humorales (reconocimiento del antígeno, dentro del organismo).

Es puede decir que la inmunidad innata tendrá relevancia en su capacidad de actuar de manera rápida además de desentrañar las propiedades de los patógenos con el fin de orientar la respuesta inmunitaria adaptativa.

Inmunidad adaptativa o específica.

La inmunidad adaptativa va a reconocer y atacar al agente extraño que ingrese en el organismo en un transcurso de 7 a 10 días, además elaborara un programa del cual guardara memoria y empleara posteriormente, si llegan a tener otro encuentro con la molécula extraña de tal manera que dará una respuesta más rápida, eficiente y eficaz.

La inmunidad específica puede ser activa o pasiva, la forma activa se va a desarrollar en el transcurso de una enfermedad infecciosa con la participación de varias células de la inmunidad adquirida, de este proceso se va a guardar memoria.

Se puede adquirir sin sufrir la enfermedad por medio de vacunas que “enseñaran” al sistema inmunológico a defenderse de determinado microorganismo.

La forma pasiva es bajo el empleo de defensas que se logran contra las enfermedades infecciosas mediante el empleo de anticuerpos protectores producidos en otro individuo de la misma especie o de diferente.

Ejemplo de ello son los anticuerpos que recibe un niño de la madre a través de la placenta o por medio del calostro. (20)

Los elementos de la respuesta inmunitaria adaptativa son linfocitos T y B, primordialmente.

La diferencia entre la inmunidad innata y la adaptativa será un conjunto de factores.

Dentro de estos factores nos encontramos con el reconocimiento de los microorganismos de una diferente forma.

Los linfocitos T y B, reconocen epítomos antigénicos.

Estos linfocitos cuentan con miles de receptores antigénicos distribuidos clonalmente para el reconocimiento de los antígenos microbianos.

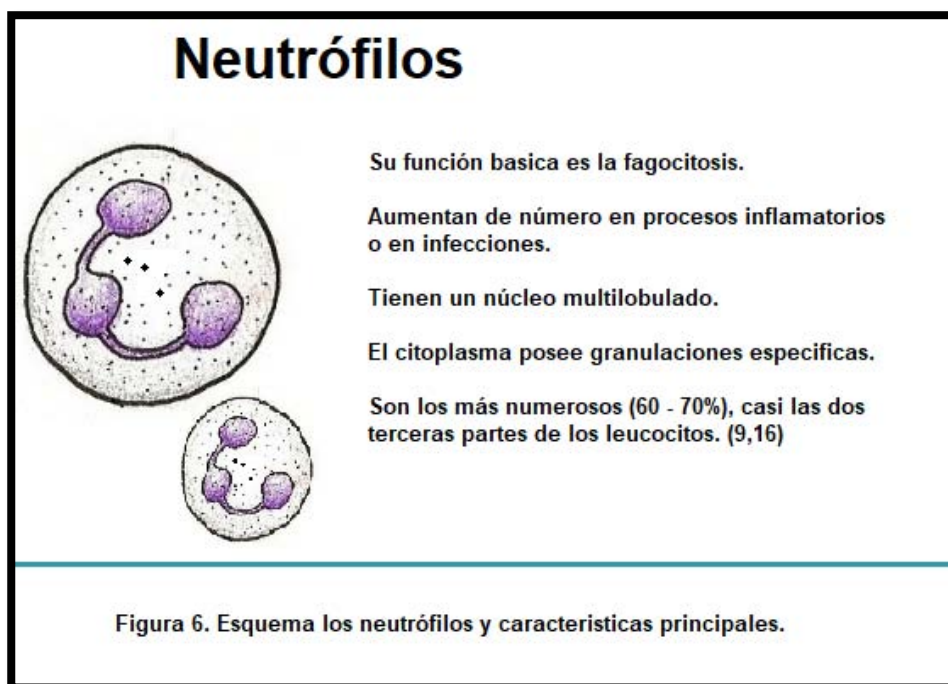
Estos miles de receptores por parte de los linfocitos pueden presentar problemas como una probabilidad remota de encontrar a su antígeno específico, si se encontrase existe poca posibilidad de mediar una acción antimicrobiana eficaz por el número de células infectadas. Sin embargo, en ciertos casos estos problemas se han podido resolver gracias a la propia evolución del sistema adaptativo, en donde encontramos los siguientes aspectos:

- Los linfocitos buscan antígenos por regiones específicas.
- Sufren expansión clonal (generan rápidamente una progenie de células idénticas con la misma especificidad antigénica)
- Un grupo minoritario se diferencia a “células memoria”, que durara incluso años en el organismo, protegiendo de una reexposición de algún patógeno (14).

Neutrófilos

Los neutrófilos son células blancas o leucocitos citodestructivos, que se forman a partir de una célula troncal o pluripotencial, son los fagocitos más eficaces y eliminan los patógenos por diversos medios (Figura 6), que son dependientes del oxígeno (estallido oxidativo) o independientes del oxígeno (péptidos antimicrobianos y enzimas líticas o proteolíticas).

Los procesos de inflamación y eliminación de bacterias (como la fagocitosis) son accionados por los neutrófilos a la activación de glucólisis, que es una gran ventaja en condiciones hipóxicas (por ejemplo, en las bolsas periodontales)



Los neutrófilos tienen esta estrategia única que contrasta con los mecanismos de producción de ATP en la mayoría de las células del cuerpo humano (14).

En condiciones normales, circulan entre 6 a 12 horas en la sangre para después emigrar a los tejidos, donde completarán su periodo de vida que durará algunos días.

Este periodo de vida tan corto está regulado por la apoptosis, que es una forma de muerte celular programada que depende de las enzimas de la familia de endopeptidasas (7,19), la desregularización de este proceso se ve implicado en diferentes patologías, donde encontramos los trastornos del sistema inmune (7).

Si la apoptosis no se da de manera adecuada seguirá el proceso inflamatorio, la apoptosis del neutrófilo es de suma importancia para la resolución del proceso inflamatorio, a esto se le llama muerte celular inducida por fagocitosis. (7,19)

Los neutrófilos representan un 60 a 70 % de las 5000 – 10 000 de las células blancas circulantes en cada mililitro de sangre, por lo que son las células más abundantes y contienen gránulos citoplásmaticos de tres tipos, que es de suma ayuda para la destrucción bacteriana (7,19)

Los neutrófilos poseen diversos tipos de gránulos:

1. Grupo primario o azurófilo: posee proteasas, catepsina G, elastasa, proteinasa 3, mieloperoxidasa (MPO) que es un agente citotóxico utilizado en la fagocitosis para destrucción de bacterias, parásitos y virus. Además, tiene defensinas, lisozima y otras proteínas catiónicas.
2. Gránulos secundarios o específicos: poseen lactoferrina (se une y secuestra el hierro y el cobre), transcobalamina II (se une a la cianocobalamina o vitamina B12), lisozima y gelatinasa.
3. Gránulos terciarios o gelatinasa: Les ayudan a funcionar en condiciones anaeróbicas por su depósito abundante de glucógeno que le ayuda a glucolisis, están emparentados lisozimas convencionales que contienen hidrolasas ácidas (7,19)

La activación de neutrófilos desencadena la fusión de los gránulos con los fagosomas. Estos gránulos entregan proteínas y péptidos antimicrobianos, como azurocidina, catelicidina, α -defensinas, lisozima, lactoferrina, elastasa y catepsina G, que interrumpen la envoltura de células bacterianas, destruyen los peptidoglicanos, degradan los factores de virulencia bacteriana proteolítica o secuestran el hierro (14, 19). Además de este arsenal antimicrobiano, los PMN también pueden formar trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, por sus siglas en inglés), que se componen de DNA nuclear o mitocondrial descondensado antibacterianas (gránulos), péptidos e

histonas. Estas estructuras extracelulares están diseñadas para desactivar los patógenos invasores y provocar respuestas proinflamatorias (14).

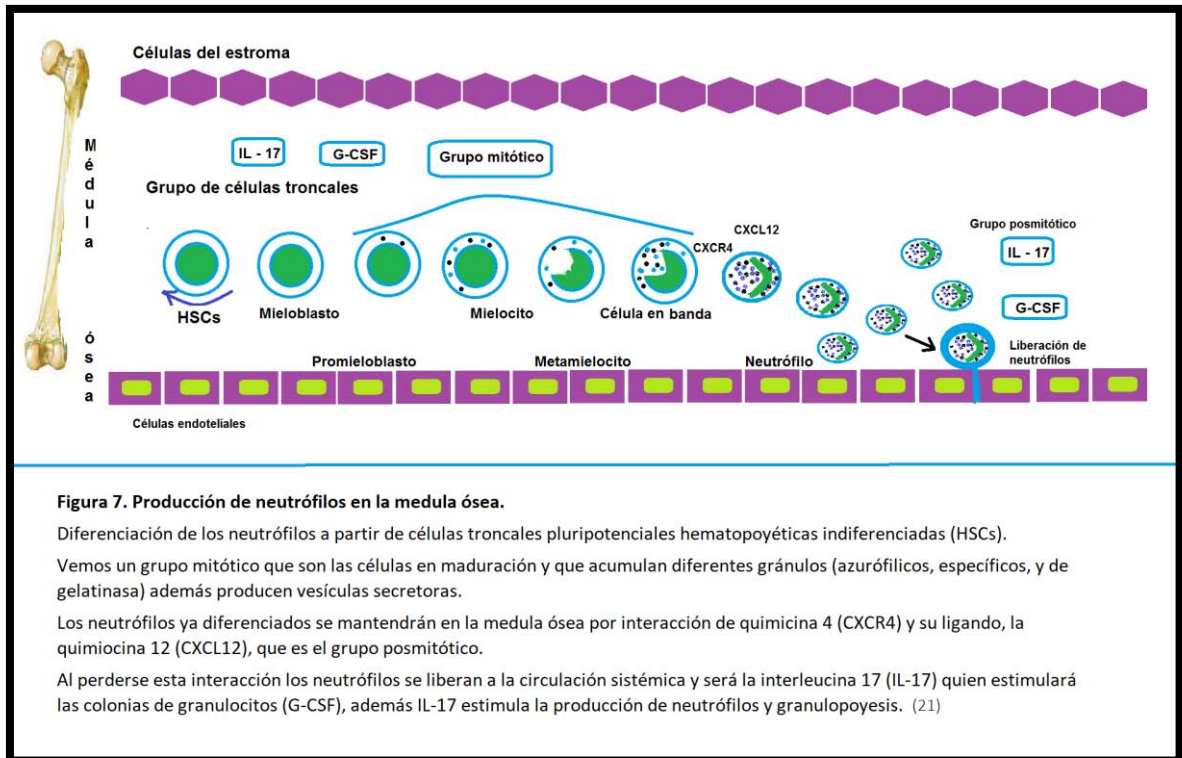
Los neutrófilos se diferencian a partir de las células troncales pluripotenciales hematopoyéticas indiferenciadas.

Durante el proceso de diferenciación se distinguen tres grupos celulares:

- Grupo de células troncales: Población de células troncales pluripotenciales hematopoyéticas indiferenciadas o HSCs.
- Grupo mitótico: células progenitoras de granulocitos que proliferan y se diferencian.
- Grupo de células postmíticas: Se encuentran los neutrófilos, diferenciados y listos para su liberación a la sangre.

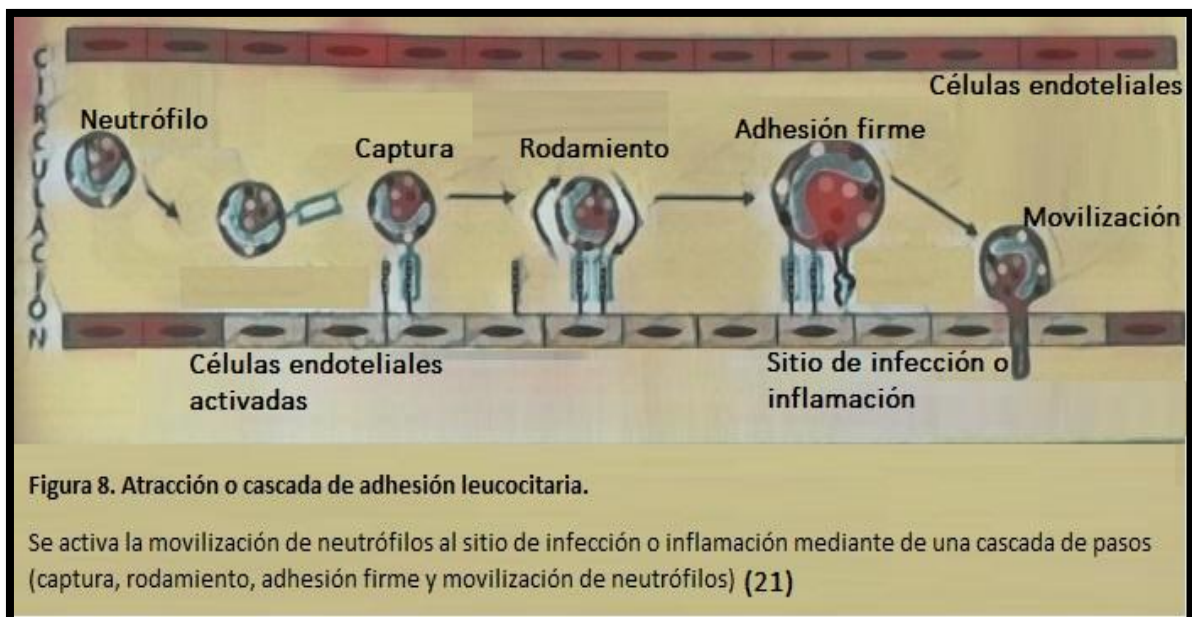
Los neutrófilos diferenciados se mantendrán en la médula por medio de la interacción entre el receptor de quimiocina 4 (CXCR4), 12 (CXCL12) y su ligando.

Su liberación al torrente dependerá de la interleucina 17 (IL-17) que estimula el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G – CSF) y que a su vez regula la producción de neutrófilos o granulopoyesis. (21) (Figura 7)



La función principal de los neutrófilos será fagocitar y destruir bacterias e interactuaran en la inflamación.

Estas células serán atraídas por los polisacáridos bacterianos de algunas bacterias y la cascada de adhesión leucocitaria. (Figura 8) (12,15,21)



En relación con la inflamación es la respuesta del tejido vivo vascularizado a una lesión y que obedecerá a infecciones microbianas, agentes físicos, sustancias químicas, tejido necrótico o bien a reacciones inmunitarias.

Como parte de la respuesta de las células de defensa (donde tienen gran papel los neutrófilos), la inflamación tendrá como objetivo aislar la lesión, destruir microorganismos invasores, inactivar toxinas, preparar tejido para la cicatrización y la reparación.

La inflamación va a caracterizarse por los siguientes aspectos: (Figura 9)

- Tiene dos componentes primordiales: Respuesta de la pared vascular y respuesta de células inflamatorias.
- Efectos mediados por proteínas plasmáticas circulantes y por factores producidos de manera local ya sea por la pared de los vasos sanguíneos o por las células inflamatorias.
- Tendrá una respuesta local y sistémica en donde los efectos sistémicos pueden ser fiebre, liberación de leucocitos de la médula ósea e incluso respuesta de fase aguda en el hígado.
- Finalización, cuando se elimina el agente agresor y los mediadores segregados interviniendo mecanismos antiinflamatorios.
- Tiene una estrecha asociación con la cicatrización, aun cuando la inflamación destruye o diluye también conduce a la regeneración de tejidos y/o fibrosis (cicatriz)
- Su respuesta es protectora, aunque también puede ser perjudicial en donde nos encontraremos por ejemplo con daño continuo y progresivo de órganos por inflamación crónica y seguida de fibrosis, tal sería el caso de la artritis reumatoide.
- Patrones agudos y crónicos de inflamación, donde tiene momentos característicos de inicio, infiltrados celulares, efectos locales y sistémicos.

(Tabla 7)

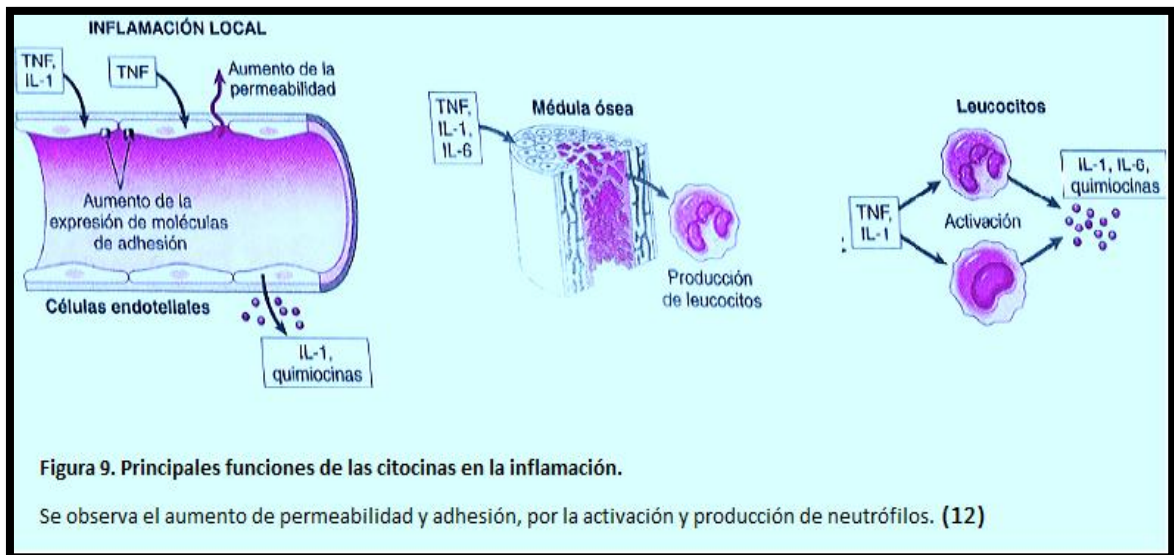


Tabla 7. Características de la inflamación crónica y aguda (12,17).

| Característica | Crónica | Aguda |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Inicio | Lento: días | Rápida: minutos u horas |
| Lesión tisular, fibrosis | A menudo grave y progresiva | En general leve y autolimitada |
| Signos locales y sistémicos | Menores y en ocasiones notables | Notables |
| Infiltrado celular | Sobre todo, neutrófilos | Leucocitos, monocitos/macrófagos |

La inflamación tiene cinco signos clásicos, que son:

- Calor: Debido a la dilatación vascular.
- Eritema: (latín: rubor), debido a la dilatación vascular y congestión.
- Edema: (latín: tumor), debido al aumento de la permeabilidad vascular.
- Dolor: Debido a la liberación de mediadores.
- Pérdida de función: Consecuencia de dolor, edema, lesión tisular y/o cicatrización. (12)

CAPÍTULO 6

RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ARTRITIS REUMATOIDE

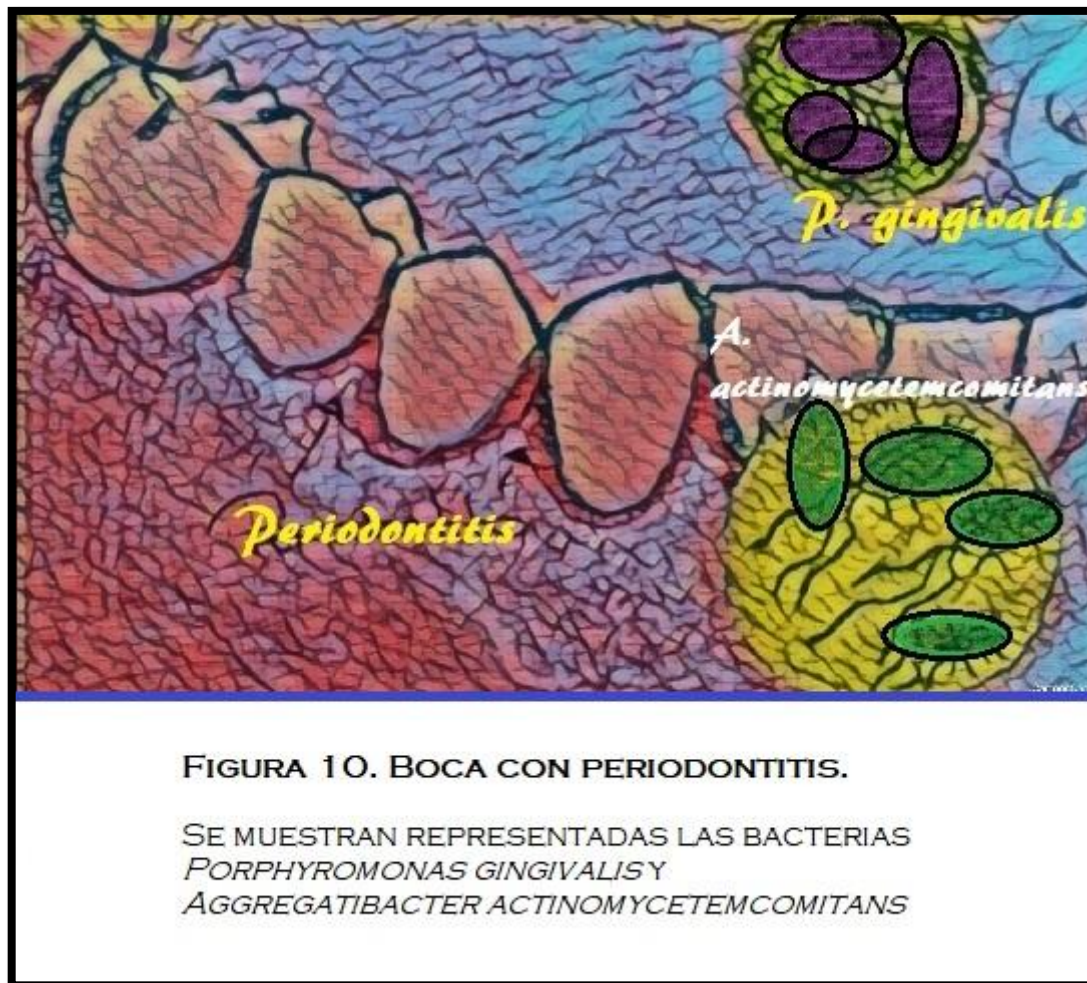
Actualmente no se sabe a ciencia cierta el motivo desencadenante de la artritis reumatoide (8,15), pero investigaciones recientes como pruebas mediante inmunotransferencia de citrulina anti-modificada (AMC), análisis de sueros de pacientes con artritis reumatoide, así como pruebas en roedores, destacan que parte del problema se debe a microorganismos orales (8,16,22).

También se ha sugerido en los últimos años, una asociación epidemiológica, serológica y clínica entre la artritis y la periodontitis, que puede ser bidireccional ya que la artritis afecta la manifestación de la periodontitis y, a la inversa, la periodontitis es un factor de riesgo para la artritis reumatoide (8)

La artritis reumatoide (AR) y la enfermedad periodontal (EP) son dos enfermedades inflamatorias crónicas comunes que afectan a los humanos en todo el mundo, implicando un gran impacto en la salud y en la calidad de vida de las personas afectadas. (5)

Dentro de los patógenos orales que se han asociado con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide y enfermedad periodontal encontramos *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

(5, 7, 15, 23) (Figura 10)



Estas bacterias a su vez están asociadas a otros microorganismos como: *Streptococcus gordonii*, *A. actinomycetemcomitans*, *Filifactor alocis* y *Streptococcus parasanguinis* (16), que desencadenan su patogenicidad.

La relación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide va a encontrarse en los neutrófilos y a su vez en los antígenos citrulinados, así como por el factor reumatoide. Existirá una constante que ya se ha documentado en una manifestación sistémica donde aumento de la "carga inflamatoria total" (7,8,15, 24, 25)

Los neutrófilos abundan en el tejido gingival inflamado y la grieta gingival, como sabemos son los fagocitos más eficientes que van a eliminar a los patógenos por diversos medios (como se ha mencionado en el capítulo de neutrófilos). Sin embargo, estas células inmunitarias no discriminan estrictamente entre los

patógenos, además al entrar en contacto con algunos productos o toxinas de las bacterias puede verse manipulada su función. (5,7, 15, 26)

Se ha estudiado de una manera más minuciosa a los neutrófilos, puesto que se relaciona su hiperactividad y su ausencia con enfermedades (26, 27), las enfermedades implicadas son inflamatorias autoinmunes, (tal es el caso de artritis reumatoide) y la enfermedad periodontal, ya que a su constante acción al parecer dañan al propio huésped.

Por otra parte, se ha demostrado que la carencia de equilibrio de neutrófilos en conjunto con la manipulación de la virulencia de ciertas bacterias tiene una tendencia a tener un fenotipo periodontal. (26, 28, 29)

Se menciona que la desregulación de la supervivencia y funciones de los neutrófilos, como la quimiotaxis, la migración, la secreción de péptidos o enzimas antimicrobianas y la producción de especies reactivas de oxígeno contribuyen a la lesión tisular (7,15,27)

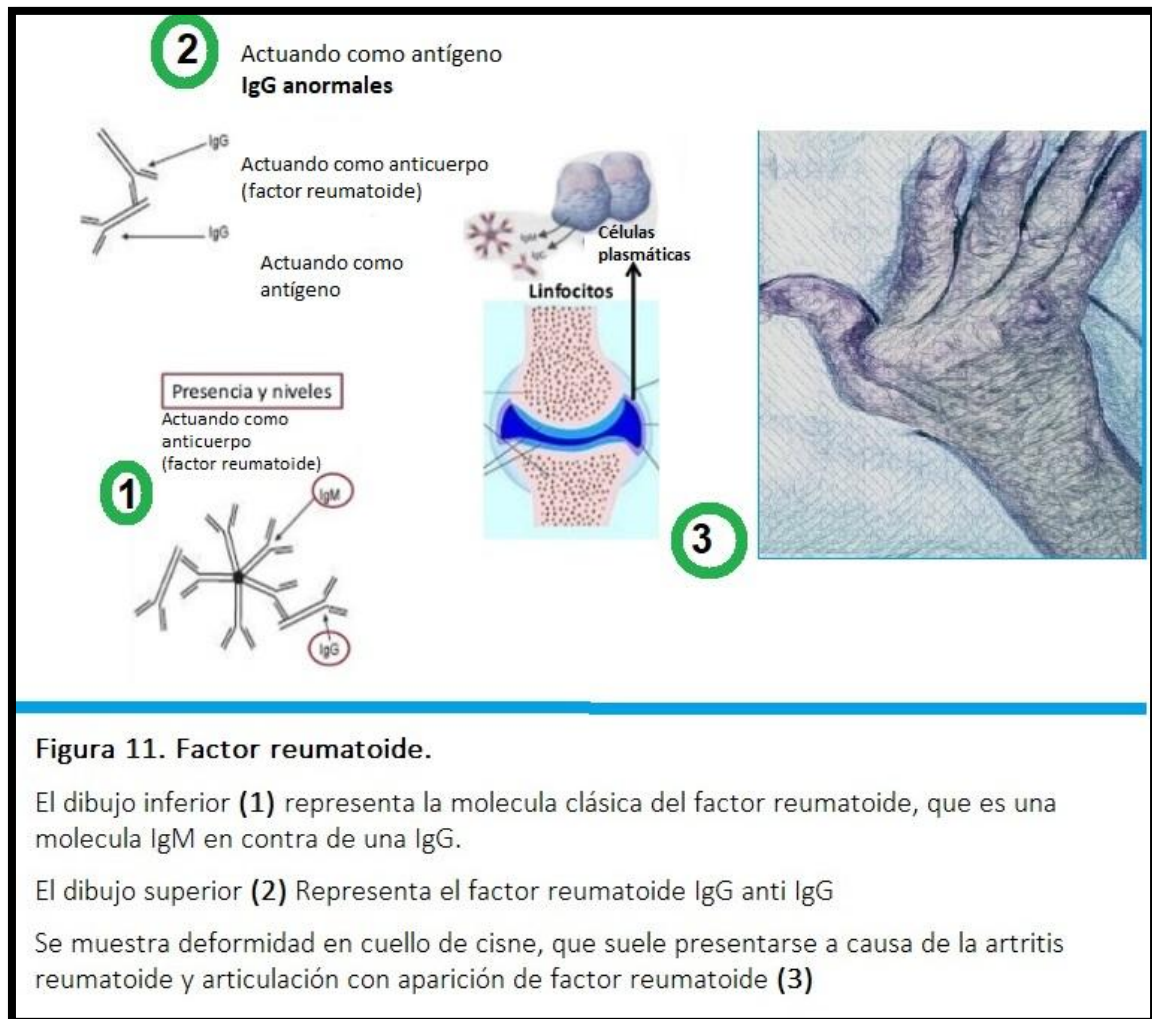
En relación con los antígenos citrulinados se destacará una respuesta autoinmune a las proteínas citrulinadas. (8,15,22)

Dichas proteínas se generan en condiciones fisiológicas normales, pero la pérdida de tolerancia en individuos genéticamente susceptibles inicia la generación de autoanticuerpos contra las proteínas citrulinadas (ACPA) en la sinovial y el posterior desarrollo de artritis reumatoide (8,30)

Las proteínas citrulinadas (ACPA) se consideran de importante valor diagnóstico (aún más que el de factor reumatoide), ya que su presencia es un marcador de enfermedad con un 90 a 95% de certeza.

Y por tener mayor especificidad y sensibilidad que el factor reumatoide, lo están remplazando en el diagnóstico. (14)

En la Figura 11, se puede observar representación esquemática de factor reumatoide y de complicaciones de la artritis reumatoide (deformidad en mano en cuello de cisne)



Por otra parte, el factor reumatoide es un anticuerpo dirigido contra la IgG, presente en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide (70 – 80%), es destacable que también se encuentra en pacientes sanos por lo que este factor es indicador de posible desarrollo de la enfermedad incluso antes de los síntomas.

Nos encontramos entonces con el escenario en el que algunos microorganismos no solamente desencadenan el factor reumatoide, también la producción de anticuerpos antiproteínas citrulinadas.

En la literatura se referencia como responsable fundamental de la activación de la enfermedad periodontal y de artritis reumatoide al microorganismo: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ya que es el único patógeno que hasta el momento se conoce con la capacidad de reproducir el repertorio de antígenos

citruilnados y que se tienen como parámetro para el diagnóstico de artritis reumatoide, pero no es el único ya que nos encontramos además con *Porphyromonas gingivalis* que se le conoce como un “manipulador maestro” en las funciones de los neutrófilos.

Estos dos microorganismos son, por decirlo de alguna manera fundamentales para desencadenar enfermedad periodontal y activar a la respuesta inmunitaria que lentamente provocará daños fisiológicos en donde podemos encontrar como secuela a enfermedades autoinmunes como la artritis y que a su vez tendrá un ciclo entre estas dos enfermedades.

Para comprender de mejor manera el papel de las bacterias de origen periodontal en la activación de la artritis reumatoide se ha esquematizado en la figura 12.

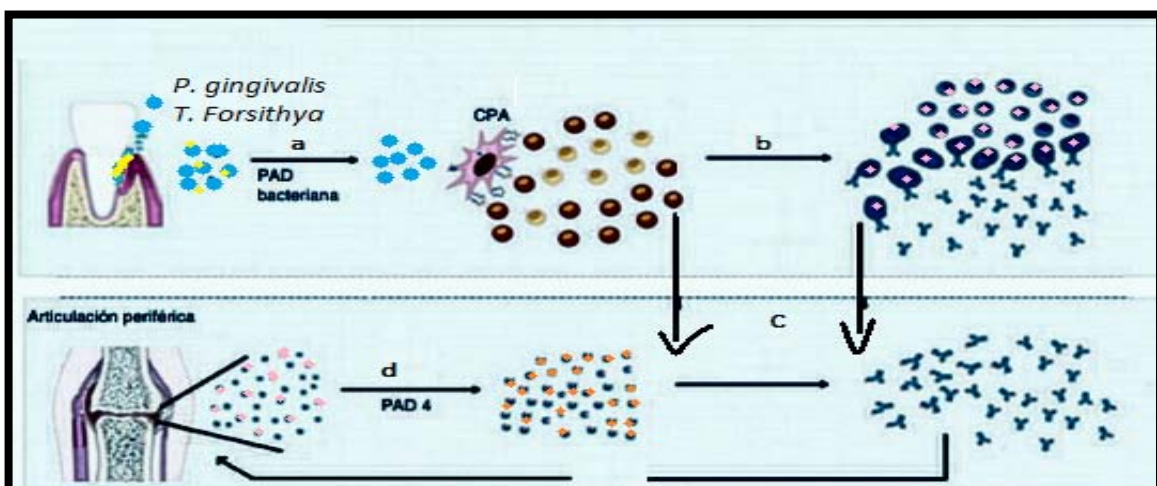


Figura 12. Relación entre periodontitis y artritis reumatoide.

P. gingivalis en conjunto con otras bacterias como *T. Forsythia*, expresa la enzima peptil arginina deiminiasa (PAD) con capacidad para citrulinar proteínas del hospedero (**a**) por lo que las células estarán orilladas a expresar en si mismas antígenos (Células presentadoras de antígenos CPA) y expresaran péptidos de los antígenos citrulinados de linfocitos T. Si se reconocen los péptidos citrulinados, en el contexto de HLA, se activarán y proliferarán desencadenando células autorreactivas (**b**); esto favorecerá a la activación de linfocitos, síntesis de anticuerpos específicos contra péptidos citrulinados (autoanticuerpos) (**c**).

Lo anteriormente mencionado podría conllevar a un reclutamiento de neutrófilos en sangre y a su vez a nivel articular debido al proceso inflamatorio constante, ya que se sabe actualmente que se expresa la enzima PAD4, reclutamiento de células autorreactivas y síntesis de anticuerpos (**d**) que favorece la formación antígeno – anticuerpo a nivel articular sinovial (e) y por ende la inflamación y destrucción articular. (siendo hasta el momento una de las hipótesis mejor aceptadas) (24,29)

Los microorganismos mencionados propiamente no estarán solos en la activación de la respuesta inmune y sus procesos víricos para desencadenar una respuesta fisiológica patológica, también tendrán para sí, otros microorganismos que les servirán como puente para su supervivencia, desarrollo y funciones patológicas.

Aunque entre la periodontitis y la artritis no se percibe una relación directa, ésta existe y se media a través del sistema inmunológico innato; en específico a través de los neutrófilos. Estas células son la primera línea de defensa en ambas enfermedades, dado que ambas enfermedades promueven procesos inflamatorios. Se ha visto una tendencia que en ausencia de neutrófilos las bacterias proliferan y a su vez, paradójicamente, el aumento de neutrófilos se involucra con enfermedades autoinmunes (5, 8, 27), puesto que pese a lo que se pensaba se ha comprobado que dichas células tienden a tener diferentes comportamientos posteriores a su diferenciación (14), que implica un daño orgánico.

El hecho de no regular adecuadamente la abundancia y el volumen de neutrófilos contribuye directamente a la patogénesis, de la enfermedad ya que los neutrófilos son el principal tipo de células inmunes responsables en la progresión de los procesos inflamatorios. (31).

Actualmente sabemos también que la carbamización de proteínas y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (fagocitosis de las bacterias y la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). NETs son estructuras en forma de red que consisten en estructuras de cromatina, histonas y proteínas antimicrobianas, incluida mieloperoxidasa) (18,22), están relacionadas con afecciones autoinmunes que, por supuesto incluye a la artritis reumatoide, aunque como ya se ha mencionado no se sabe ciertamente cual sería el mecanismo que directamente los relaciona por ser enfermedades multifactoriales.

A continuación, se mencionará lo que las investigaciones han arrojado como resultado para comprender a estas dos enfermedades, tomando en cuenta que ambas se ven implicadas en diferentes mecanismos como estados inflamatorios que representa un importante factor de riesgo en la patogenia de la artritis

reumatoide y periodontitis, pudiendo estimular el grado de carbamilación al activar el metabolismo en los sitios donde existe un proceso inflamatorio.

Las proteínas carbamiladas tienen la capacidad de romper la tolerancia inmunológica e inducir respuestas de autoanticuerpos (22), lo que marca la importancia de estudiar los biomarcadores de anticuerpos y los microorganismos que desencadenan estas respuestas es la destrucción que tienen en los diferentes tejidos en donde se desencadena la enfermedad.

La mayoría de los pacientes con artritis reumatoide, son seropositivos para los autoanticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (CCP) y contra la inmunoglobulina G (IgG) conocida como factor reumatoide (FR), la citrulinación, la carbamilación (otra modificación postraduccional de proteínas), también produce autoanticuerpos que pueden desencadenar afecciones inflamatorias como la artritis reumatoide y que a su vez son importantes marcadores de la artritis y también de la periodontitis ya que se ha encontrado la presencia de proteínas carbamidas y de trampas extracelulares de neutrófilos en el tejido periodontal inflamado de pacientes con periodontitis leve a moderada.

(Figura 13)

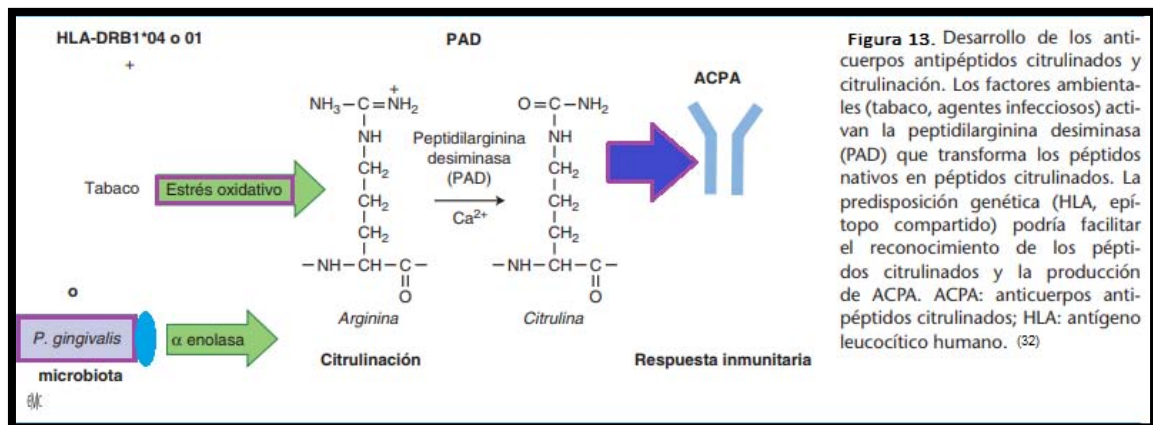


Figura 13. Desarrollo de los anticuerpos anti-péptidos citrulinados y citrulinación. Los factores ambientales (tabaco, agentes infecciosos) activan la peptidilarginina desiminasa (PAD) que transforma los péptidos nativos en péptidos citrulinados. La predisposición genética (HLA, epítipo compartido) podría facilitar el reconocimiento de los péptidos citrulinados y la producción de ACPA. ACPA: anticuerpos anti-péptidos citrulinados; HLA: antígeno leucocítico humano. (32)

Pacientes con artritis reumatoide y periodontitis.

Los pacientes que padecen de ambas enfermedades han mostrado en las pruebas serológicas niveles altos de proteínas carbamidas, de NETs y de marcadores inflamatorios tales como IgG e IgA, por lo que en diversos análisis

de pacientes con ambas enfermedades se destaca que estos elementos serológicos constituyen un factor de riesgo compartido. (8,15)

Estos elementos están correlacionados significativamente con los valores promedio de profundidad de sondaje en una bolsa periodontal, con el nivel de inserción clínica en periodontitis leve a severa e incluso con los hallazgos encontrados en la saliva y el fluido crevicular gingival de los pacientes que padecen periodontitis.

Los tratamientos para ambas enfermedades se influyen mutuamente ya que el tratamiento periodontal mejora las medidas clínicas y bioquímicas para la artritis reumatoide, y la terapia dirigida para la artritis reumatoide mejora la condición periodontal, se ha visto una disminución significativa en los niveles séricos de proteínas carbamidas y de trampas extracelulares de neutrófilos al momento de tratar una de las dos enfermedades, lo que implican que la artritis reumatoide y la periodontitis están interrelacionadas a través de sus mecanismos patogénicos comunes, esta relación también se encuentra presente sobre todo al realizar estudios clínicos y encontrarnos sin la posibilidad de analizar pacientes con artritis reumatoide que no padezcan periodontitis. (8)

Como sabemos no se ha descubierto como se va a producir la progresión a la fase sintomática, pero se ha verificado que la inducción a los neutrófilos y a las citrulininas llevara a la expresión de antígenos citrulinados en la articulación inflamada, esta inducción puede provenir del periodonto inflamado e infectado ya que el periodonto inflamado contiene proteínas citrulinadas que se han encontrado en los exudados inflamatorios.

Estos elementos de patogenicidad van a ser inducidos por ciertos antígenos que se cree son mayoritariamente microbianos con expresión de una enzima de deiminación necesaria para la citrulinación de proteínas, peptidil arginina deiminasa (PAD), que es capaz de activar respuestas inflamatorias y de citrulinización.

Retomando a los neutrófilos que se ven generalmente manipulados por la virulencia de algunos microorganismos o bien afectados por algunos otros factores que son genéticos o ambientales es necesario mencionar que la actividad de Th17 no controlada ha sido implicada también en la artritis reumatoide, directamente hablando de la destrucción ósea, tanto al inicio como

en la enfermedad establecida y además en la prevalencia de la enfermedad periodontal.

IL-17 y Th17 (linfocitos T efectores, estimulada por citocinas pro-inflamatorias producidas en respuesta a microorganismos), son cruciales para la defensa del huésped contra los patógenos extracelulares pero que se han asociado a la destrucción e inicio de la enfermedad al tener una actividad no controlada. (24)

Los neutrófilos de pacientes con periodontitis han demostrado tener una actividad hiperactiva y errática, la enfermedad periodontal puede ser asociado con la producción excesiva de NETs, es decir, en un proceso desencadenado inicialmente por respuesta de los neutrófilos a las bacterias de la placa que desencadenara una respuesta inflamatoria crónica, potencialmente seguida por una respuesta autoinmune en personas genéticamente propensas. (24) (Figura 14)

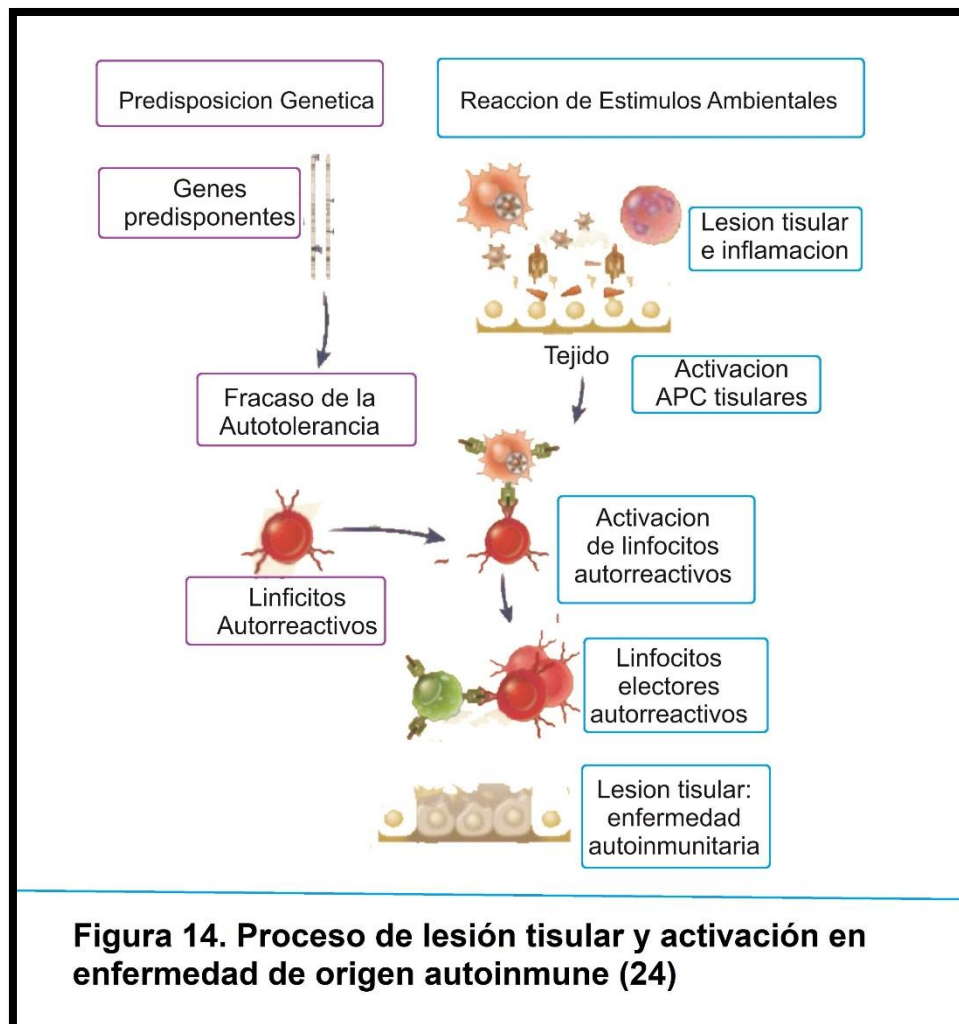


Figura 14. Proceso de lesión tisular y activación en enfermedad de origen autoinmune (24)

Por tanto, se observa que la concentración circulante de neutrófilos está asociada con la gravedad de ambas enfermedades, así como el microambiente periodontal en pacientes con periodontitis recrea el repertorio antigénico perfecto para desarrollar artritis reumatoide (8,15, 24)

Especies bacterianas relacionadas con periodontitis y artritis.

Como hemos mencionado a lo largo de este texto tanto la enfermedad periodontal como la artritis reumatoide son enfermedades multifactoriales, sin embargo, vamos a encontrar entre el común denominador especies bacterianas orales que desencadenaran la autoinmunidad de artritis reumatoide (7, 15, 29, 32), de acuerdo con el modelo de sinergia polimicrobiana y disbiosis, la respuesta inmune del huésped se manipula inicialmente por los agentes patógenos clave y con la ayuda de patógenos accesorios, posteriormente es sobreactivada por las mismas células de defensa que han sido manipuladas y que ahora causaran daño al organismo (23)

No es la única teoría que se tiene de la influencia de los patógenos hacia las enfermedades inflamatorias y su correlación, aunque es una de las más aceptadas. (15)

También se tienen hipótesis en las cuales se señala un desequilibrio en la microflora oral causado por el estrés ecológico, que causa un enriquecimiento de algunos patógenos periodontales (26,31); a continuación, se mencionaran las bacterias que hasta el momento se han estudiado y que son de importante observación para comprender uno de los múltiples factores que relacionan a ambas enfermedades.

Vamos a encontrar una clasificación dentro de las bacterias implicadas en la patogenicidad para ambas enfermedades a un grupo de bacterias llamadas "complejas rojas" y "complejas naranja"

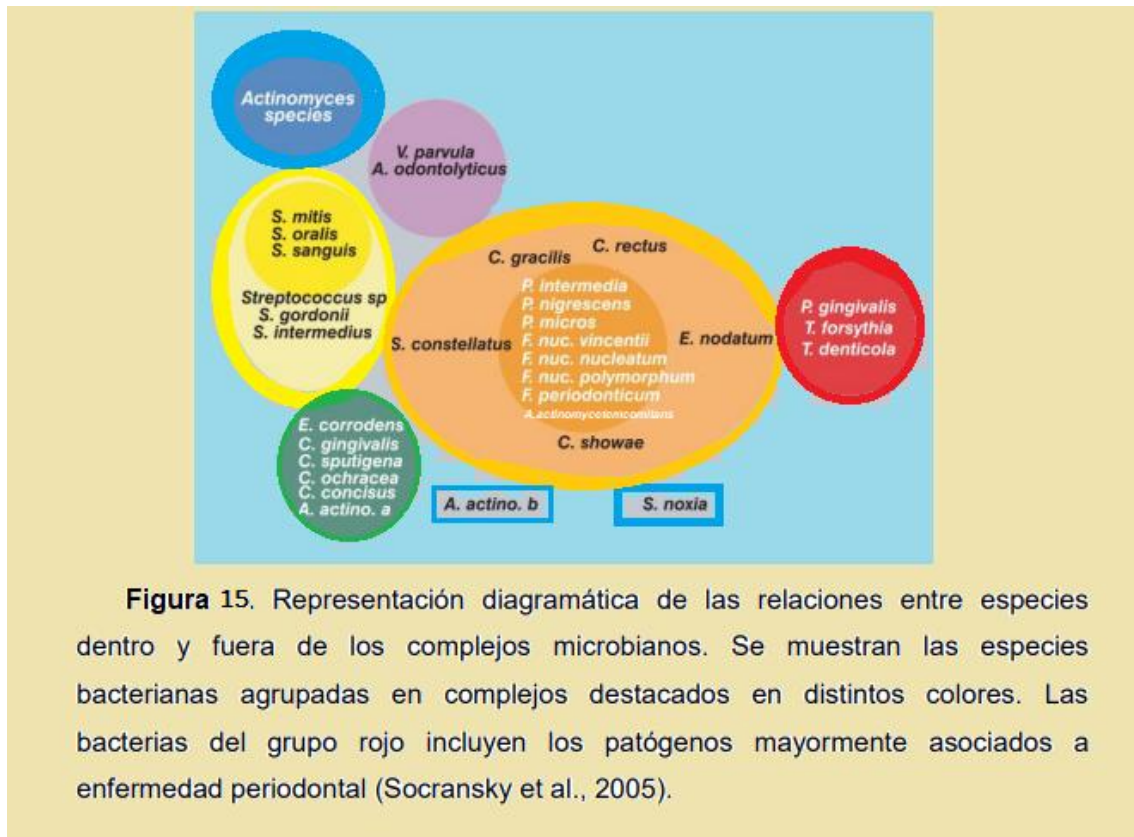
Se conocen de esta manera debido a su fuerte asociación con la enfermedad periodontal, están bien equipados con una amplia gama de factores de virulencia y se les conoce como "maestro manipulador" del sistema homeostático del huésped (5)

Encontraremos en el complejo naranja: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* (copri) y en el complejo

rojo: *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*. (Figura 15)

Estas están asociadas entre sí con el sitio de enfermedad (5).

En la figura 15 se esquematizan las especies microbianas de acuerdo a Socransky.



Complejas naranja:

- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa): Bacteria gramnegativa. Reproduce el repertorio de antígenos citrulinados que se encuentran en las articulaciones con artritis reumatoide. Se sugieren que este produce toxinas bacterianas (toxina leucocitaria A) que forman poros como un principio unificador subyacente a la activación anormal de enzimas peptidilarginina deiminasa endógenas en células diana del huésped y que estimula los eventos inmunes que precipitan y propagan la enfermedad.

Induce a la hipercitrulinación celular en los neutrófilos a través de su la toxina leucocitaria A (Leukotoxin A (LtxA).

LtxA induce la permeabilización de la membrana plasmática y el influjo de calcio no regulado en las células susceptibles a la toxina.

Se ha encontrado que esta toxina bacteriana tiene afinidad por los neutrófilos y no por otras células inmunitarias, se ha observado que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, toma a los neutrófilos como principal fuente de proteínas, causa la lisis e induce apoptosis y necrosis del neutrófilo.

Lo que sugiere que el daño de los neutrófilos mediado por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, en el contexto de la infección periodontal puede ser suficiente para generar los determinantes antigénicos reconocidos por autoanticuerpos específicos de la enfermedad en la artritis reumatoide.

Los anticuerpos se asociaron sorprendentemente con artritis reumatoide, 43% frente a 11% de positividad en relación con esta toxina LtxA (8,22)

- *Fusobacterium nucleatum*: Actúan como especies puente entre los patógenos colonizadores tempranos y tardíos y que desencadenaran la respuesta inmunitaria y sobre todo una respuesta inflamatoria constante. Son de suma importancia sobre todo para el desarrollo de *Porphyromonas gingivalis*.

Se ha demostrado que todas las cepas de *F. nucleatum* estimulan un aumento significativo en la apoptosis de los neutrófilos y que finalmente en conjunto con las bacterias más patogénicas causan destrucción de los tejidos periodontales y constante inflamación que se presume activa a la artritis reumatoide.

Estas bacterias crean un ambiente favorable para la transición patogénica del ecosistema dental. (33)

- *Prevotella intermedia (copri)*: Se ha encontrado que aumenta la susceptibilidad a la artritis reumatoide, siendo un microorganismo coadyuvante a la patogenicidad de otras bacterias patógenas mayores. (8, 22)

Complejo rojo:

Clasificadas de esta manera por Sigmund Socransky en 1998 y son culpables de graves enfermedades periodontales, aunque ahora también se les asocia con enfermedades autoinmunes.

- *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*): bacteria gramnegativa. Representa un patógeno periodontal que manipula la respuesta inmune de los polimorfonucleares, empleando factores de virulencia como gingipaínas (que degradan el colágeno) (7), serina proteasas, fosfatasa lipídicas o fimbrias.

Gracias a estos factores *P. gingivalis*, puede manipular la supervivencia y funciones de los neutrófilos, inhibiendo la muerte por contenido granular, prolonga la inflamación e incluso obtiene acceso a los nutrientes de la célula de defensa y favorece al crecimiento de las bacterias complejas rojas (7)

Contribuyen a la destrucción del hueso alveolar, tejidos gingivales y establecimiento de la inflamación por que provocan que los neutrófilos secreten enzimas para destruir el patógeno, que desafortunadamente daña al huésped y esto porque el neutrófilo fue incapaz de fagocitar a esta bacteria, por el tamaño. (7, 24).

Se ha comprobado que desregula la funcionalidad de neutrófilos de sangre periférica, promueven a la secreción de citoquinas proinflamatorias, concretamente IL-8, IL-6, IL-1 β y TNF- α (Ling et al., 2015) y elastasas (24,31)

La serina fosfatasa secretada por esta bacteria modula las respuestas inflamatorias, inhibe la producción de IL-8 por las células epiteliales gingivales a través de la desfosforilación de la serina.

Esto provoca un mecanismo patogénico denominado parálisis local de quimiocinas, en los polimorfonucleares

Producen también gingipaína suprime la opsonización mediada por IgG y la fagocitosis, amplifican la producción de citocinas proinflamatorias

Se ha demostrado que las gingipaínas interfieren con la cascada de coagulación por degradación de fibrinógeno, explotan la señalización de IL-8 para mantener la inflamación, desregular la quimiotaxis de neutrófilos y finalmente inhibir la eliminación bacteriana. (7).

Produce además peptidil arginina deiminasa implicada en el desarrollo de la artritis reumatoide. (20)

- *Tannerella forsythia*: Se le asocia con varias enfermedades autoinmunes por su prevalencia en condiciones anaerobias y su alta patogenicidad. Contribuye al desarrollo de *Porphyromonas gingivalis*, juntas logran un ambiente adecuado para su permanencia en cavidad oral y manipulación a las líneas inmunitarias de defensa (neutrófilos) (26)
Produce varias proteínas en las cuales tiene actividad enzimática cuya actividad parece estar relacionada con los sitios de destrucción periodontal y además tienen la capacidad de modificar la respuesta del huésped (26)
- *Treponema denticola*: Se le considera como uno de los principales microorganismos relacionados con la periodontitis. Sus factores de virulencia, así como su resistencia a sobrevivir en condiciones anaerobias son fundamentales para el desarrollo de otros microorganismos aún más patógenos y que desencadenarán a su vez condiciones adecuadas para sobrevivir.

Lo que se piensa en relación con las bacterias orales y su influencia para la activación de la artritis reumatoide es que una o varias especies bacterianas que se asocian con la periodontitis tienen potencial para activar la hipercitrulinación en células huésped, utilizaran el mismo proceso para matar patógenos por parte de los neutrófilos (NETosis) para exterminar a las propias células inmunitarias y mejorar la invasión bacteriana y que dependerá también de los componentes de la célula inmunitaria del huésped para nutrirse, esto podría contribuir a la inflamación crónica, las respuestas

inflamatorias exageradas y la destrucción tisular tanto en periodontitis como en artritis reumatoide. (7,8)

Este proceso de infección bacteriana puede incitar a las células inmunitarias a mantenerse en un incitante contexto inflamatorio que impulsa los eventos inmunes que desencadenan al desarrollo de la artritis reumatoide y al mantenimiento de la periodontitis por un intento inútil del huésped de erradicar a estos patógenos alimenta una reacción inflamatoria, como se ha mencionado anteriormente. (7,22)

Desde hace tiempo se considera que los neutrófilos están implicados en la aparición de la periodontitis y artritis reumatoide y participan por medio de Interruptores sistémicos inflamatorios e infecciosos que favorecen el desencadenamiento del factor reumatoide, el primero biomarcador importante para el diagnóstico y la predicción de artritis reumatoide. Más tarde, otro sistema de autoanticuerpos, anticuerpos anti-citrullined proteína (ACPA), se encontró que es más específico para artritis reumatoide.

Estos anticuerpos pueden estar presentes antes de que la enfermedad se vuelva sintomática (como se mencionó en el capítulo de artritis reumatoide).

Por qué ACPA y el factor reumatoide son inducidos por ciertos antígenos como los que hemos mencionado. (24, 30)

A nivel estadístico es sorprendente que se ha encontrado en un 47% a 50% de pacientes con artritis reumatoide establecida la presencia de toxinas orales (anteriormente mencionadas) en los niveles serológicos (7, 15)

La presencia del factor reumatoide y de proteínas citrulinadas, se encuentra altamente asociada a las toxinas producidas por la microbiota oral patógena en un 83% de los casos en relación con ACPA y en un 77% en relación al factor reumatoide. (7,15)

La mayoría de los casos de AR se desencadenan por una respuesta autoinmune a las proteínas citrulinadas y se presume de su estrecha relación con la periodontitis ya que los pacientes con artritis tienden a desarrollar periodontitis y viceversa

Las proteínas citrulinadas se generan en condiciones fisiológicas normales, pero la pérdida de tolerancia en individuos genéticamente susceptibles inicia la generación de autoanticuerpos contra las proteínas citrulinadas (ACPA) y de esta forma se desarrolla la artritis reumatoide.

Es importante mencionar que la citrulinación es importante en múltiples procesos fisiológicos en el cuerpo, pero que también ocurre bajo condiciones patológicas inflamatorias de apoptosis celular excesiva, necrosis y netosis como es el caso de AR y periodontitis.

La hipercitrulinación de histonas es necesaria para la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, que son parte de la respuesta del sistema inmune innato a la infección bacteriana y está directamente asociada con enfermedades autoinmunes inflamatorias.

Al encontrarnos con patógenos con alta virulencia la función de los neutrófilos como se ha mencionado se ve afectada, los microorganismos patógenos son candidatos a desencadenar la autoinmunidad en la artritis reumatoide, por desregular las deiminases de peptidilarginina en los neutrófilos e inducir patrones de hipercitrulina encontrados en la periodontitis y la articulación reumatoide.

Los microorganismos que van a desencadenar dicha reacción son en especial dos (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*) en conjunto con microorganismos que les servirán de puente para su reproducción y supervivencia.

Los estudios con enfoque hacia el factor reumatoide (FR) y hacia anticuerpo peptídico anti-citrulinado (ACPA) arrojan como resultado que la periodontitis es un factor que impulsa la artritis reumatoide a través de los neutrófilos que han sido manipulados por bacterias con las que está implicada la enfermedad periodontal y presuntamente promueve la hipercitrulina y la muerte celular de los neutrófilos, aunque es necesario hacer una mayor investigación ya que algunos resultados son contradictorios al encontrarse a veces las bacterias orales en los diferentes órganos afectados por artritis reumatoide y en otras ocasiones, no. (28,30)

Los microorganismos patógenos tienen la capacidad de convertir los residuos de arginina en citrulina, alterando la estructura y función de las proteínas, generando desregulación de la red de señalización además de la evasión inmunitaria (5,28,30)

La evidencia científica acumulada sugiere un papel para la autoinmunidad contra las proteínas citrulinadas en el desarrollo de la artritis reumatoide y

concomitante con la periodontitis, se generará una descomposición de la tolerancia inmune a los epítomos citrulinados, la exposición crónica a proteínas citrulinadas en los sitios de periodontitis también puede predisponer a los individuos susceptibles al desarrollo de autoanticuerpos y al inicio de la artritis (5,28,30)

El proceso de citrulinación conduce a alteraciones en las interacciones intra e intermoleculares de las proteínas que poseen residuos de arginina esenciales para su estructura. Esto puede alterar la arquitectura tridimensional de las proteínas modificadas que pueden conducir a la generación de neoepítomos, rompiendo así la tolerancia inmunológica a las proteínas citrulinadas y a un proceso patológico que tanto en artritis como en periodontitis orillará a un proceso inflamatorio constante sobre todo en individuos susceptibles que los conducirá a la iniciación de la enfermedad periodontal o a la enfermedad autoinmune (artritis reumatoide) (Figura 16)

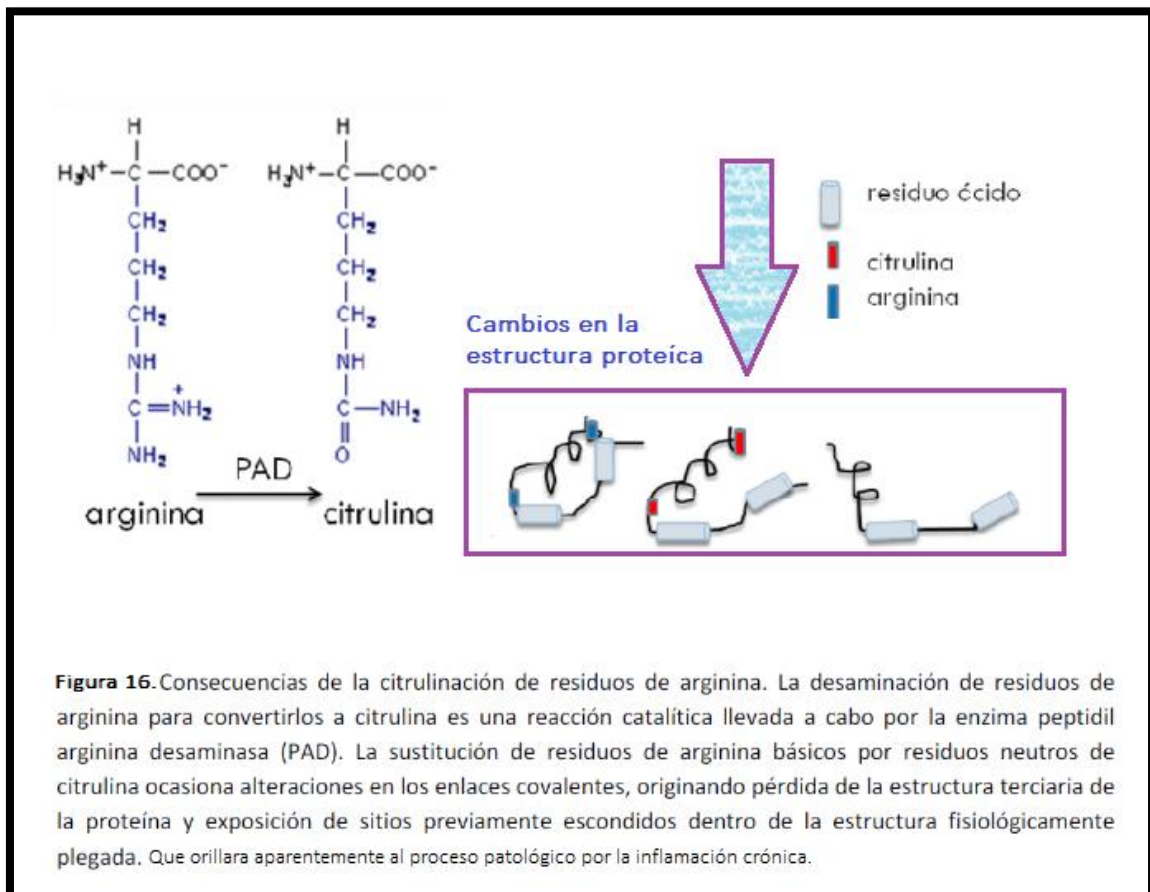


Figura 16. Consecuencias de la citrulinación de residuos de arginina. La desaminación de residuos de arginina para convertirlos a citrulina es una reacción catalítica llevada a cabo por la enzima peptidil arginina desaminasa (PAD). La sustitución de residuos de arginina básicos por residuos neutros de citrulina ocasiona alteraciones en los enlaces covalentes, originando pérdida de la estructura terciaria de la proteína y exposición de sitios previamente escondidos dentro de la estructura fisiológicamente plegada. Que orillara aparentemente al proceso patológico por la inflamación crónica.

Se presume que entre la periodontitis y la artritis reumatoide existe una asociación no causal debido a factores genéticos y ambientales compartidos como el tabaquismo y los alelos (HLA-DRB1 y MHC) (5, 29)

Ahora bien, esto también conlleva a un riesgo genético cuando se transmite la susceptibilidad a la producción de proteínas citrulinadas y factor reumatoide y se ha sugerido que el efecto de los alelos de susceptibilidad en la artritis reumatoide puede estar condicionado a la exposición de patógenos periodontales. (5,15)

Se podría entonces insinuar por los conocimientos actuales que la persistencia de las comunidades microbianas disbióticas, junto con algunos otros factores que implican las señalizaciones de los neutrófilos en una desregularización de estos, conduce a la inflamación crónica y a el proceso patológico. (7,15)

la manipulación de la primera línea de defensa (neutrófilos) sobre todo en la apoptosis dará como resultado una acumulación de neutrófilos de larga duración y completamente activos, lo que puede contribuir a la progresión y desarrollo de las enfermedades inflamatorias, por esta permanencia errática, además se ha demostrado que al encontrar un proceso infeccioso periodontal los niveles en el plasma y el fluido crevicular gingival son significativamente más altos en relación a localizar péptidos citrulinados. (7,31)

Propiamente los factores de virulencia corrompen y manipulan muchas funciones de los neutrófilos a fin de mantener la inflamación, obtener acceso a los recursos de nutrientes y garantizar la protección contra la muerte. Lo que sugiere que la contribución de neutrófilos a la progresión de las enfermedades podría no solo estar relacionada con la eliminación defectuosa de bacterias, sino también con la desregulación de la tolerancia inmune, la apoptosis de neutrófilos y los mecanismos que impulsan la resolución de la inflamación. (7,15)

CONCLUSIONES

En cuanto lo expuesto con anterioridad podemos entonces llegar a la conclusión que la enfermedad periodontal no es un proceso patológico aislado y exclusivo que afecte a la cavidad oral, sino que además va a relacionarse con el organismo en general causado daño en otros tejidos y órganos.

De igual forma otras enfermedades tienen influencia directa con los padecimientos orales y su desarrollo estará directamente vinculado con la salud o enfermedad integral de las personas que tiene el padecimiento, tal es el caso de la artritis reumatoide.

Por tanto, esto apoya las teorías que se han mencionado en donde ambas enfermedades se encuentran en correlación gracias a la manipulación que tienen ciertos patógenos a través de sus factores de virulencia como *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* en conjunto con factores genéticos y ambientales, en las células de defensa (neutrófilos), por medio de cambios en su propia señalización.

Esto nos lleva a deducir que la respuesta inmune será fundamental para el proceso y desarrollo de ambas enfermedades puesto que estas son inflamatorias, por lo que de acuerdo con las investigaciones recientes la presencia constante de neutrófilos orillara a una destrucción progresiva y crónica.

Actualmente podemos tener la certeza que los neutrófilos son manipulados y utilizados por las mismas bacterias para su supervivencia, causando que tengan cambios estructurales y orillando a un proceso de citrulinación asociado directamente con la inflamación, que señala ser uno de los causantes de la prevalencia de los neutrófilos, progresión de la enfermedad periodontal y activación de la artritis reumatoide.

Por tanto, será importante relacionar los diferentes padecimientos de un paciente ya que esto nos llevará a un correcto tratamiento, por lo anteriormente expuesto se ha demostrado que el correcto manejo de una enfermedad puede influir en otra y aun que en casos como la artritis reumatoide no exista una cura si puede darse una mejor calidad de vida a la persona que lo padece.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Selva K. Targeting IgG in Arthritis: Disease Pathways and Therapeutic Avenues. *Rev. Int J Mol Sci* 2018; 3: 19 – 677
2. Rubin R, Strayer D.S, Rubin Patología Fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6ª ed. España: Editorial Wolters Klumer Lippincott Williams & mWilkins, 2012. Pp. 1254 – 1258
3. Bascones A, Muñoz M, Bascones J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Rev. Med Clin (Barc)* 2015; 145: 31 - 5
4. Lang N.P, Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológica: conceptos clínicos. 6ª ed. Cd. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2017. Tomo II, Pp. 621 – 626, 654- 659, 675- 711, 726 – 735, 790, 870 – 885
5. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Rev. Curr Rheumatol Rep.* 2014; 3: 408 – 9
6. Malagón A.M. Una nueva clasificación para las enfermedades y condiciones periodontales y peri – implantarias. www.odontologos.mx/medicapanamericana
7. Sochalska M, Potempa J. Manipulation of Neutrophils by Porphyromonas gingivalis in the Development of Periodontitis. *Rev. Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 197 - 226
8. Kaneko C, Kobayashi T, Ito S, Sugita N, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H. Circulating levels of carbamylated protein and neutrophil extracellular traps are associated with periodontitis severity in patients with rheumatoid arthritis: A pilot case-control study. *Rev. PLoS One.* 2018; 2: 13 - 2
9. Newman M.G, Takei H.H, Klokkevold P.R, Carranza F.A. Carranza Periodontología clínica. 10ª ed. C.d. México: Editorial Mc Graw Hill, 2014. P.p. 139 – 144, 155-163,626-635
10. Lang N.P, Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológica: conceptos clínicos. 6ª ed. Cd. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2017. Tomo I, Pp. 191 – 217, 437 - 440

11. Vélez M.V, Armijos F.G, Astudillo P, Wilmer A. Protocolo clínico y tratamiento a paciente con periodontitis: Reporte de Caso. Rev. Dialnet 2017; 3: 967-989
12. Kumar V, Abbas A.K, Aster J.C. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 9ª ed. España: Editorial Elsevier, 2015. Pp. 1206 - 1212
13. Torres M, Díaz M, Acosta A. Chlorhexidin: Structural bases and applications in stomatology. Rev. Gme 2009; 11: 1
14. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana, 6ª ed. Cd. De Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana. 2011. Pp. 1- 13, 44-49, 75- 80
15. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, Rosen A, Nigrovic PA, Sokolove J, Giles JT, Moutsopoulos NM, Andrade F. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. Rev. Sci Transl Med 2016; 8: 369 – 176
16. Cheng Z, Meade J, Mankia K, Emery P, Devine DA. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. Rev. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol 2017; 31: 19 - 30
17. Mohan H. Patología. 6ª Ed, Cd. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana 2012, Pp. 130 – 142, 850 – 852
18. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J.C, M, Moro M.A, Portolés A. Velázquez Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Cd. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2008. Pp- 537 – 543
19. Leyva E.R, Gaitán L.A. Patología general e inmunología, 1ª ed. Cd. México: Editorial Tillas 2008, Pp. 376 – 381, 385, 500 – 5002
20. Rojas W, Anaya J.M, Aristizábal B, Cano L.E, Gómez L.M, Lopera D. Inmunología de Rojas. 15ª ed. Colombia: Editorial Corporación para investigaciones biológicas, 2010. Pp. 2 – 10, 118-130, 378 - 383
21. Almaguer A, VillaGómez J.G. Ecología oral, 1ª ed. Cd. México: Editorial el manual moderno 2017, Pp. 61-67, 117 – 132
22. Díaz V, Enriquez A, Aguayo J.I, Martínez M.G, Zuñiga J.A, Chávez D, Farias K.P, Cardona E.G, Hernan A, Gámez J.I, Gonzalez L. Anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP) en artritis reumatoide. Rev. Medigraphic 2016; 11: 105 – 110

23. Doke M, Fukamachi H, Morisaki H, Arimoto T, Kataoka H, Kuwata H. Nucleases from *Prevotella intermedia* can degrade neutrophil extracellular traps. *Rev. Mol Oral Microbiol* 2017; 32: 288 - 300
24. De Smit M.J, Westra J, Brouwer E, Janssen K.M, Vissink A, Van Winkelhoff A.J. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: What Do We Know?. *Rev. J Periodontol* 2015; 9: 86 - 88
25. Martínez J.I, Xibillé D.X, Montiel J.L. Posible papel de *Porphyromonas gingivalis* en el desarrollo de la artritis reumatoide. *Rev. ADM* 2016; 73: 235 – 240
26. Anand P.S, Sagar D.K, Mishra S, Narang S, Kamath K.P, Anil S. Total and Differential Leukocyte Counts in the Peripheral Blood of Patients with Generalised Aggressive Periodontitis. *Rev. Oral Health Prev Dent* 2016; 14: 443 – 450
27. Cortés R, Rosales C, Uribe E. Neutrophil Functions in Periodontal Homeostasis. *Rev. J Immunol Res* 2016; 2016: 1 - 9
28. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, Rosen A, Nigrovic PA, Sokolove J, Giles JT, Moutsopoulos NM, Andrade F. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Rev. Sci Transl Med.* 2016; 8: 369 – 176
29. Mikuls T.R, Payne J.B, Yu F, Thiele G.M, Reynolds R.J, Cannon G.W, Markt J, McGowan D, Kerr G.S, Redman R.S, Reimold A, Griffiths G, Beatty M, Gonzalez S.M, Bergman D.A, Hamilton B.C, Erickson A.R, Sokolove J, Robinson W.H, Walker C, Chandad F, O'Dell J.R. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Rev. Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1090 - 100
30. Leech M.T, Bartold P.M. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Rev. Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015; 2: 189 – 201
31. Zhan Y, Lu R, Meng H, Wang X, Hou J. Platelet activation and platelet-leukocyte interaction in generalized aggressive periodontitis. *Rev. J Leukoc Biol* 2016; 100: 1155 - 1166
32. Morel J. Inmunopatología de la artritis reumatoide. *Rev. EMC* 2014; 47: 1– 10

33. Kurgan S, Kansal S, Nguyen D, Stephens D, Koroneos Y, Hasturk H, Van Dyke T.E, Kantarci A. Strain-Specific Impact of *Fusobacterium nucleatum* on Neutrophil Function. *Rev. J Periodontol* 2017; 88: 380 - 389