

## Papel de la *Porphyromonas gingivalis* en la patogenicidad de la Artritis Reumatoide: revisión de la literatura \*

Zulma Johanna Moreno Huertas 1  
 Johana Jiménez Arbeláez 2  
 Sandra Amaya Sánchez 3  
 Edison Andrés Cruz Olivo 4  
 Jorge Enrique Soto Franco 5

The role of *Porphyromonas gingivalis* in the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Review of the literature \*

### RESUMEN

**Introducción:** la evidencia científica sobre la Artritis Reumatoide (AR) y la Enfermedad Periodontal (EP) se ha orientado hacia la presencia del periodontopatógeno *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*). Se ha establecido, a partir de diferentes estudios, su relación con el proceso de citrulinación y producción de anticuerpos antipeptidos citrulinados. Actualmente, hay una heterogénea evidencia científica con nuevos aportes y variabilidad de hallazgos entre las dos enfermedades, pero los estudios en humanos son los que más generan interés. **Objetivo:** revisar evidencia científica sobre estudios clínicos relacionados con la patogenicidad de la Enfermedad Periodontal y *Porphyromonas gingivalis* en la Artritis Reumatoide. **Metodología:** por medio de una búsqueda se identificaron las publicaciones realizadas con los tópicos definidos y teniendo en cuenta el análisis de contenido de estudios clínicos. Se revisó en el período de 2012-2016, los términos de búsqueda empleados fueron: rheumatoid arthritis y *Porphyromonas gingivalis*, con una lectura inicial basada en títulos y resúmenes, se excluyeron revisiones, reporte de casos, estudios *in vitro* y en animales. **Resultados:** después de realizar la búsqueda en tres bases de datos (PubMed, Lilacs y Embase), se encontraron 166 artículos, de los cuales 140 fueron rechazados y 25 fueron incluidos, pues describían estudios clínicos entre AR y *P.g*. La mayoría mostró una investigación de tipo cuantitativo, determinando la presencia de *P.g* en los pacientes con AR. Es clara la presencia de anticuerpos de *P.g* en suero y se ha reportado poca presencia en líquido sinovial, se ha identificado ADN bacteriano en pacientes con AR y enfermedad periodontal. Nueva evidencia sugiere asociaciones con otros patógenos y detección en artritis de aparición temprana.

**Palabras clave:** artritis reumatoide; *Porphyromonas gingivalis*; Periodontitis

### ABSTRACT

**Background:** Scientific evidence on the relationship between Rheumatoid Arthritis (RA) and Periodontal Disease (PD) has been focused on the presence of the periodontopathogen *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*). Different studies have established its relationship with the citrullination process and production of citrullinated antipeptide antibodies. Currently, scientific evidence on this topic is heterogeneous with new contributions and different findings, but studies in human populations are the ones generating most interest. **Objective:** To review scientific evidence on clinical studies related to the pathogenesis of Periodontal Disease and *Porphyromonas gingivalis* in Rheumatoid Arthritis. **Methodology:** Through a literature search, publications about the defined topic were identified taking into account only of clinical studies. The search period was from 2012 to 2016. The search terms used were: rheumatoid arthritis and *Porphyromonas gingivalis*. After reviewing titles and abstracts of the papers initially identified, literature reviews, case reports, in vitro studies and studies conducted in animals were excluded. **Results:** After performing the search in three databases (PubMed, Lilacs y Embase), 166 articles were found, 140 articles were rejected and 25 were included given that they described clinical studies on the relationship between RA and *P.g*. The majority of these studies showed quantitative analysis determining the presence of *P.g* in patients with RA. In patients with RA and periodontal disease, it is clear the presence of antibodies to *P.g* in serum, also *P.g* DNA, while very little has been reported in synovial fluid. New evidence suggests associations with other pathogens and detection in early onset arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis; *Porphyromonas gingivalis*; Periodontitis

\* Artículo original de **revisión**, este artículo se realizó durante un año como trabajo de investigación en la asignatura Investigación III, correspondiente al programa curricular del Posgrado de Periodoncia de la Escuela de Odontología de la Universidad del Valle.

1 Estudiante de Periodoncia, Universidad del Valle. Contacto: > zulmha@gmail.com

2 Estudiante de Periodoncia, Universidad del Valle. Contacto: > sandra.amaya@correounivalle.edu.co

3 Especialista en Periodoncia. Magíster en ciencias Odontológicas con énfasis en Medicina Periodontal y Cáncer Oral. Profesora, Universidad del Valle. Contacto: > cristianrinconortodoncia@gmail.com

4 Magíster en Odontología. Especialista en Periodoncia. Profesor, Universidad del Valle. Contacto: > andres.cruz@correounivalle.edu.co

5 Profesor titular de la Escuela de Odontología, Universidad del Valle. Contacto: > jorge.soto@correounivalle.edu.co

### CITACIÓN SUGERIDA

Moreno Huertas Z, Jiménez Arbeláez J, Amaya Sánchez S, et al. Papel de la *Porphyromonas gingivalis* en la patogenicidad de la Artritis Reumatoide: revisión de la literatura. Acta Odontol Col [en línea] 2018,8(1): 9-26 [fecha de consulta: dd/mm/aaaa]; Disponible desde: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol>

Recibido	5 de junio de 2017
Aprobado	15 de noviembre de 2017
Publicado	1 de enero de 2018

## Introducción

La relación entre desórdenes sistémicos y enfermedad periodontal ha sido estudiada desde hace varias décadas. En 1879, Willoughby D. Miller estudió la microflora de la cavidad oral, realizando varias publicaciones, entre las que se resalta, "The human mouth as a focus of infection". Aquel texto, formulaba el papel de los microorganismos orales y sus productos en el desarrollo de enfermedades en órganos distantes a la cavidad oral (1).

Los periodontopatógenos son productos bacterianos y mediadores inmunes e inflamatorios que pueden alcanzar el torrente sanguíneo atravesando el epitelio alterado del surco/saco periodontal, contribuyendo a la carga inflamatoria global, influyendo sobre patologías en diferentes órganos y sistemas. En la actualidad, es reconocida ampliamente la influencia de la enfermedad periodontal sobre enfermedades sistémicas como: *Diabetes mellitus* (2), Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica (3) y resultados adversos en el embarazo (4,5).

En noviembre del 2012, el Workshop de la Federación Europea de Periodontología y la Academia Americana de Periodontología adicionaron a estas patologías la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Neumonía, Enfermedad Renal Crónica, Deterioro Cognitivo, Obesidad, Síndrome Metabólico, Cáncer y Artritis Reumatoide (6).

La Artritis Reumatoide (AR) es considerada una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune, caracterizada por la inflamación y destrucción de las articulaciones (7), afectando también tejidos extra articulares y órganos e, incluso, el sistema cardiovascular (8, 9). Aunque su etiología es incierta, se cree que la inflamación puede ser iniciada por un número de factores microbianos, incluyendo ADN bacteriano, proteínas y lipopolisacáridos; de igual forma, pueden estar envueltas en su aparición citoquinas proinflamatorias como TNF e IL-1 (10). En América Latina, esta patología afecta entre el 0,4% y 1% de la población y es mucho más común en mujeres que en hombres (11).

La Enfermedad Periodontal (EP) es una de las dos patologías de cavidad oral que más contribuye a la carga mundial de enfermedades crónicas, presentando altas tasas de prevalencia, por lo cual representa un delicado problema de salud pública (12), reduciendo ostensiblemente la calidad de vida, pues disminuye la función masticatoria y perjudica la estética. La EP está presente en un 15% a 20% de la población general mundial (13) y en Colombia, según los datos del último estudio nacional de salud bucal (ENSAB IV, 2014) la mayoría de la población (61,8%) demostró Periodontitis en algún grado de severidad (14). Microorganismos patógenos presentes en la biopelícula, factores genéticos, traumáticos, metabólicos o ambientales, haciendo énfasis en el consumo de tabaco, pueden contribuir con el desarrollo de esta patología.

La Enfermedad Periodontal (EP) y la Artritis Reumatoide (AR) son dos enfermedades inflamatorias crónicas comunes que comparten una similar patogénesis. La Periodontitis, caracterizada por la destrucción de tejido blando y óseo alrededor del diente, y la artritis, por la destrucción de cartílago y hueso de las articulaciones, están mediadas por similares citoquinas y proteinasas (15). Ambas enfermedades ocasionan una significativa morbilidad; la Periodontitis genera pérdida de dientes y de la función masticatoria y la AR una pérdida en la articulación y de la movilidad. La relación entre artritis y Perio-

dontitis aún es controversial, mientras algunos estudios han presentado conflictos en los resultados de la asociación entre estas dos patologías (16-18), otros sugieren una importante asociación entre estas dos condiciones inflamatorias crónicas (13,19-22).

Por muchos años se ha asociado a la *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*) como bacteria principal en la etiología de la EP, aún en la población colombiana se constituye como parte importante dentro del perfil microbiológico de la Periodontitis (23). Varias investigaciones evidencian el papel que desempeña en la etiología o exacerbación de la AR. La teoría más fuerte que soporta la relación entre *P.g* y AR, es el hecho de que la *P.g* expresa una enzima con actividad de amino deiminasa (PAD) capaz de citrulinizar proteínas humanas (24), dando origen a anticuerpos antipeptidos citrulinados (ACPA), los cuales son inmunoglobulinas altamente específicas para el diagnóstico de la AR y son marcadores en pronóstico y progresión de la enfermedad (25-27).

El hecho de que la *P.g* exprese su propia y única enzima PPAD en humanos —en los que se describen 5 isoformas: PAD 1, 2, 3, 4 y 6, aunque solamente PAD 2 y 4 han sido encontrados en los tejidos sinoviales (28)— da cabida a la siguiente hipótesis: la enfermedad periodontal y los periodontopatógenos pueden contribuir a la etiología de la AR.

La presente revisión, tuvo como objetivo revisar información actualizada y relevante sobre estudios clínicos que buscan las asociaciones entre EP y *Porphyromonas gingivalis* con características clínicas y patológicas de AR.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura mediante búsqueda en bases de datos de PubMed, Lilacs y Embase de información relevante, incluyendo artículos de los últimos 5 años (enero de 2012 a diciembre de 2016), los cuales procuraban indagar alguna relación entre las características clínicas, patológicas y/o inmunológicas de la AR asociadas a EP y presencia de *P.g*. Los términos de búsqueda empleados fueron: *rheumatoid arthritis* AND *Porphyromonas gingivalis*, estos fueron relacionados en la ecuación de búsqueda con el conector booleano "AND".

Inicialmente fueron excluidas todas aquellas publicaciones que no estaban dentro del periodo de tiempo delimitado. Posteriormente, adicionado el conector booleano "NOT" para la siguiente palabra clave: "animals", "review", "in vitro", "case", "experimental", "letter", se excluyen otras publicaciones. Se realizó una lectura basada en títulos y resúmenes. Finalmente, no se tuvieron en cuenta trabajos como revisiones, introducciones, ensayos de estudios en animales, estudios no relacionados con AR y *P.g*, publicaciones que no estudiaran la relación clínica entre AR y *P.g*, artículos incompletos y repetidos.

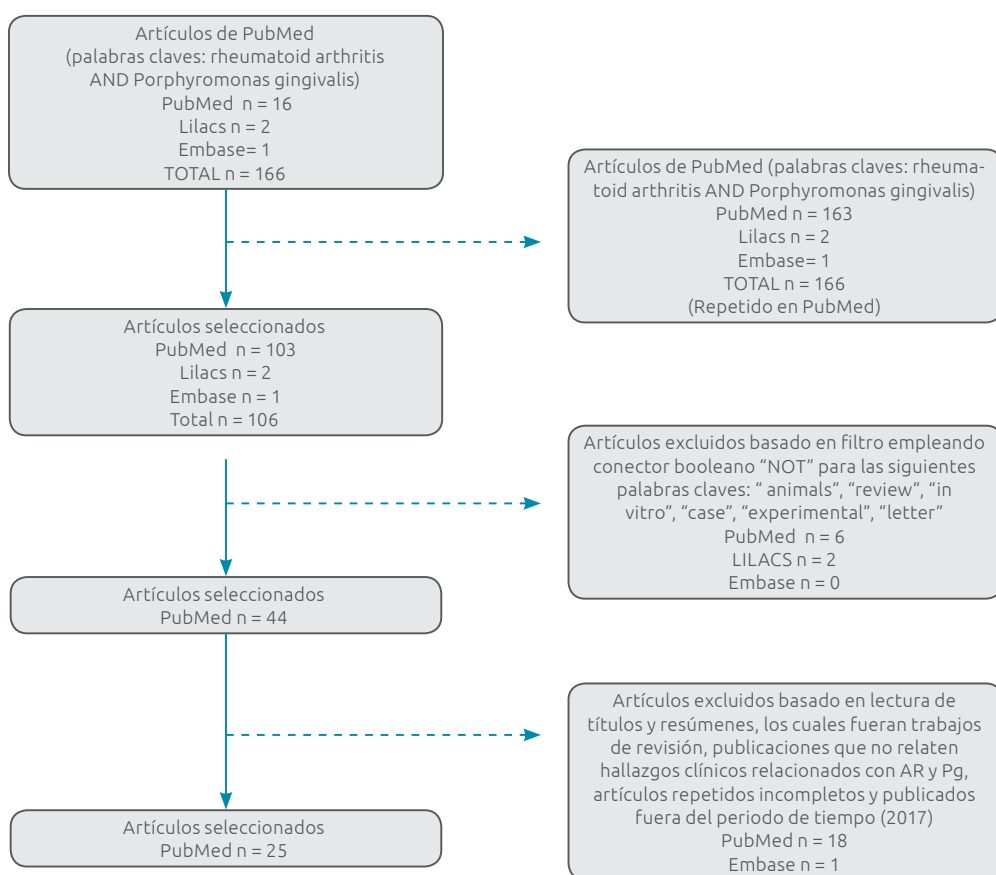
## Resultados

Los resultados de la búsqueda inicialmente dieron un total de 166 artículos publicados. Posteriormente, al filtrar por período de tiempo comprendido entre enero de 2012 a diciembre de 2016, el número se redujo a 106 publicaciones. Después de aplicar otros

criterios de inclusión y exclusión, 81 artículos fueron rechazados y 25 fueron incluidos para lectura de texto completo como se observa en la figura 1.

Se realizó el análisis de contenido de los artículos teniendo en cuenta la información presentada sobre datos clínicos y de laboratorio, resultados y conclusiones (Tabla 1). Las publicaciones de interés en esta revisión fueron aquellas sobre estudios clínicos que buscaran las asociaciones entre AR y *P.g*, con características clínicas y patológicas de AR. Los parámetros que se tuvieron en cuenta para determinar la actividad de AR en los estudios incluyeron: DAS28 (disease activity score), índice usado para valorar la actividad de la AR, el cual tiene en cuenta dolor e inflamación en 28 articulaciones, VSG, CRP, PPAD, ACPA, FR, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 y presencia de cambios erosivos en hallazgos radiográficos.

Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos



AR = artritis reumatoide; *P.g* = *Porphyromonas gingivalis*

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Resumen de los estudios relacionados con el papel de la *Porphyromonas gingivalis* en la Artritis Reumatoide

AUTOR Y AÑO	MUESTRA	OBSERVACIÓN	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Jeong E y Col 2012 (29)	n = 20 Aterosclerosis, DM tipo 2, AR y P.C n = 20 P.C y ninguna enfermedad sistémica (grupo control)	Examen clínico periodontal, sangre periférica, ELISA para detectar péptido Pep 19 de <i>P.g</i> HSP60	El péptido Pep 19 HSP60 fue el más predominante (60%) y consistente en todos los grupos con enfermedades autoinmunes desencadenadas por una infección PD y CAL similar en cada grupo	La seroactividad de Pep 19 de <i>P.g</i> fue predominante en pacientes con alguna enfermedad autoinmune y enfermedad periodontal
Smit M y Col 2012 (30)	n = 95 AR n = 44 non-AR n = 36 sanos (sin EP ni <i>P.g</i> )	Detección de <i>P.g</i> en PSG. ELISA para IgA, IgG, IgM.	Periodontitis severa en AR 27% vs 12% sin AR (p<0,001) No diferencias significativas en niveles de ACPA o IgM	Pacientes con AR y Periodontitis severa mayor respuesta de los Ac contra <i>P.g</i> . Correlación entre Severidad de Periodontitis y severidad de AR.
Mikulus T y Col 2012 (31)	n = 284 171 Ac (-) 113 Ac (+)	Medición de Anti-CCP y FR Ac para <i>P.g</i> , <i>P. intermedia</i> y <i>F. nucleatum</i> .	Concentraciones Anti- <i>P.g</i> mayores en alto riesgo (P <0,011) y autoanticuerpo positivos (P <0,010) No diferencias significativas para <i>P. intermedia</i> y <i>F. nucleatum</i> .	Asociación significativa de Ac <i>P.g</i> con riesgo de AR. La presencia de <i>P.g</i> puede desempeñar un papel en la pérdida prematura de tolerancia a los antígenos propios que se genera en pacientes con AR.
Röhner E y Col 2012 (32)	n = 5 osteoartritis	Extracción de condrocitos del cartílago de los pacientes e incubados con <i>P.g</i>	Cambio en la morfología celular como englobamiento, contracción celular y pérdida de contacto celular 1 hora después de la incubación de <i>P.g</i> , observadas a través de microscopia de luz.	Los lípidos de la <i>P.g</i> promueven la apoptosis en condrocitos primarios humanos y pueden contribuir al daño en la articulación visto en la patogénesis de la AR
Arvikar S y Col 2013 (33)	n = 50 AR temprana	Detección Ac para <i>P.g</i> , CCP y ELISA	Los 17 pacientes con AR (34%) dieron positivo para IgG y Ac para <i>P.g</i> significativamente altos	AR temprana positivo para Ac de <i>P.g</i> Los niveles de Ac anti <i>P.g</i> se correlacionaron directamente con los niveles de anti CCP Grupo de pacientes con Ac positivos para <i>P.g</i> : mayor valor en actividad de la AR, mayor marcadores de inflamación y mayor puntuación en DAS 28
Okada M y Col 2013 (34)	n = 55 con AR n = 26 con tratamiento periodontal n = 29 sin tratamiento periodontal	DAS28-CRP, TJC; SJC, VAS Anti-CCP, CRP, FR, MMP3, IL-6, TNF-α IgG anti- <i>P.g</i> , citrulina Niveles de los 21 aminoácidos Parámetros periodontales Fumador	Frecuencia más alta en el grupo con tto periodontal en PD >4mm (p= 0.0008) Menor nivel de PD, CAL, BOP IG, post tratamiento Niveles significativamente menores después del tratamiento para DAS28-CRP (p= 0.02), IgG anti- <i>P.gingivalis</i> HBP35 (p= 0.01), citrulina (p= 0.04) Valores más altos de MMP-3 e IL-6 en grupo sin tto IgG Anti- <i>P.g</i> correlacionado con valores positivos de ACPA (P= 0.04)	Disminución en niveles de DAS28-CRP, IgG anti- <i>P.g</i> HBP35 y citrulina en pacientes con AR y tto periodontal.
Reichert S y Col 2013 (35)	n = 42 con AR n = 114 sin AR	Hábito de cigarrillo Frecuencia de cepillado y visita al odontólogo, IP, BOP, CAL, # dientes perdidos, edentulismo promedio de bacterias en Cavidad oral y líquido sinovial	Mayor frecuencia de edentulismo 16,7% en pacientes con AR comparados con el grupo control 5,3% ADN de <i>P.g</i> en líquido sinovial y cavidad oral más frecuentemente 16,7% vs 3,5% AR: <i>T. forsythia</i> Controles: <i>A.a</i> , <i>T.f</i> y <i>T.d</i> Líquido sinovial: <i>P.g</i> , <i>T.f</i> , <i>T.d</i> , <i>P.i</i> / Controles: <i>P.i</i>	Extracciones completas pueden no erradicar presencia de los periodontopáticos de cavidad oral y articulaciones ADN bacteriano oral puede detectarse en el líquido sinovial, incluso en pacientes edéntulos. Mayor presencia de ADN de <i>P.g</i> con AR Dientes perdidos relacionado con articulaciones con restricciones de movimiento.
Totaro M y Col 2013 (36)	n = 69 AR activa de rodilla n = 32 con AR n = 37 otras artríticas 14 con UPIA Halotipo HLA-DR	Detección en ADN de <i>P.g</i> mediante PCR Muestras de PSG Muestras de SP ACPA, Ac IgM, IgA, FR, VSG, CRP, cuadro hemático, LS y tejido sinovial, DAS28	Tejido Sinovial: AR mayor presencia de <i>P.g</i> (33,3% vs. 5,9%, P <0,01). UPIA + AR portadores del alelo HLA DRB1: mayor presencia de <i>P.g</i> en el tejido sinovial (57,1% vs 16,7%, P = 0,04). AR y <i>P.g</i> (+) en placa subgingival menor duración de la enfermedad y un mayor recuento de leucocitos y neutrófilos en la sangre periférica.	Presencia de ADN de <i>P.g</i> en UPIA y en tejido sinovial de pacientes con AR. Se puede mantener a la interrupción inicial de la tolerancia inmunológica.
Kobayashi T y Col 2014 (37)	n = 28 AR y Periodontitis crónica con tto de inhibidores del receptor de IL-6 (IL-6R) n = 27 AR y P.C sin inhibidores de IL-6-R	Examen clínico periodontal, actividad de la AR mediante DAS28, citoquinas, mediadores pro inflamatorios e IgG mediante ELISA después de medicar un inhibidor del IL-6R por 20,3 meses	Grupo test mostró una significativa reducción en IG (p= 0,01), PD (p<0,0001), BOP (0,003), mejor CAL (0,005), menores niveles en suero de IL-6 (0,002) y MMP (p= 0,0004) que el grupo control Asociación en niveles de MMP3 y BOP (p= 0,04 para el grupos test y p= 0,03 para el grupo control)	Cambios en los parámetros periodontales y valores en suero fueron diferentes entre los pacientes con AR y PC durante el tratamiento con y sin inhibidor de IL-6R
Mikulus T y Col 2014 (38)	n = 287 AR n = 330 osteoartritis (grupo control)	ACPAs, FR, CRP, DAS28, PCR, Rx para daño articular Genotipificación HLA-DRB1SE PD, REC, BOP, Concentraciones séricas de Ac IgG – <i>P.g</i>	EP - AR (35%/26%) anti-CCP-2 (37%/26%) Anti- <i>P.g</i> significativa para FR y anti-CCP-2 EP mayor actividad DAS28-CRP	<i>P.g</i> y EP autorreactividad de la AR. Relación independiente entre la EP y la AR seropositiva establecida.



Tabla 1. Resumen de los estudios relacionados con el papel de la *Porphyromonas gingivalis* en la Artritis Reumatoide

AUTOR Y AÑO	MUESTRA	OBSERVACIÓN	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Konig M y Col 2015 (39)	n = 83 AR n = 59 sanos	Células de <i>P.g</i> cultivadas, secuencia del código genético y clonación Medición de Ac IgG en pacientes con AR y sin AR( ELISA), actividad de AR y estado periodontal	La acción de PPAD de <i>P.g</i> es atacada en los dominios terminales N y C y no citrulina Niveles de antiPPAD no se correlacionaron con niveles anti CCP o actividad de AR Ac Anti PPAD no tuvieron diferencias significativas en pacientes con AR con y sin EP	La autocitrulinación de PPAD no es el mecanismo fundamental que vincula la EP y la AR asociadas a <i>P.g</i> Ac anti PPAD pueden tener un rol protector en el desarrollo de EP en pacientes con AR debido a que es un marcador exitoso para predecir el riesgo de progresión de EP
Quirke A y Col 2015 (40)	n = 80 Ac en AR, n = EP	ELISAs para PPAD, C351A y RgpB	Aumento Ac a PPAD en AR EP respuesta elevada de Ac a PPAD se suprimió en aquellos con AR	La respuesta inmune específica de peptidil citrulina a las PPAD, como proteína bacteriana, podría romper la tolerancia en la AR y podría enfocarse como objetivo para la terapia
Fisher B y Col 2015 (41)	n = 103 pre AR	Cuestionario sobre estilo de vida, consumo de cigarrillo y alcohol, muestra de sangre (FR, IgM, ELISA para detectar Ac) 39 pacientes con Periodontitis crónica sin tratamiento, muestra SP y PSG para identificar <i>P.g</i> por PCR	Ac + en pre AR, AR asociada a presencia de ACPA No Ac para PPAD Niveles de RgpB y PPAD más altos en fumadores No se logró asociar con el riesgo de pre AR	El cigarrillo es un factor de riesgo para la AR antes de la aparición de los primeros síntomas. La <i>P.g</i> no estuvo asociada con la inmunidad en los pacientes con pre AR. No se encontraron Ac para PPAD.
Gabarrini G y Col 2015 (42)	n = 12 cepas de <i>P.g</i> de con AR	12 cepas de <i>P.g</i> en AR y sin AR con Periodontitis Evaluaron expresión del gen PPAD PCR WESTERN BLOT para detectar proteínas citrulinadas e IgM	PPAD detectado en todas las cepas de <i>P.g</i>	Si la <i>P.g</i> juega un rol en la AR es improbable que sea originada por la variación de la expresión del gen PPAD. No sugiere la relación de <i>P.g</i> en AR
Hashimoto M y Col 2015 (43)	n = 72 artralgia	Estado periodontal, muestras PSG, PCR. Sin medicamentos	Pacientes con PD > 4 mm alta actividad de AR (p= 0,02) Alto riesgo para la introducción de MTX <i>P.g</i> no estuvo asociada con la actividad de la AR	La severidad de la Periodontitis se correlaciono con una mayor actividad de la enfermedad y un futuro requerimiento de MTX
Laugisch O y Col 2015 (44)	n = 52 AR, de esa muestra se obtuvo: n = 4 sin EP (AR/non-EP) n = 48 con EP (AR/EP) n = 44 sin AR, de esa muestra se obtuvo: n = 16 sin EP (non-AR/non-EP) n = 28 con EP (non-AR/EP)	DAS28-VSG, medicación, Tiempo de Dx AR ACPA, Enolasa citrulinada, Cfibr, Cvim PD, IP, BOP, muestra de fluido crevicular para PCR de <i>A.a</i> , <i>P.g</i> , <i>T.f</i> , <i>T.di</i> y <i>P.i</i> PAD-4 en fluido crevicular	EP (89%) vs AR (52%) <i>P.g</i> en AR vs controles (69% vs 52%) <i>A.a</i> frecuente AR (75%- AR/non-EP, 29.2% AR/ EP, 6% non-AR/non-EP y 14% non-AR/EP) Citrulinación en non-AR/EP (p<0.001) Actividad PAD y ACPA más alta en AR/PD (p= 0.038) Enloasa citrulinada, ACPA, Cfibr y Ac-Cvim más elevados en AR (p<0.001) especialmente en AR/EP RgpB más altos en AR/EP RgpB más altos con <i>P.g</i> Actividad PAD en fluido crevicular (p= 0.008)	Actividad de PAD y ACPA elevada en pacientes con AR y sin AR con Periodontitis. La ACPA secretada por <i>P.g</i> que reside en células epiteliales puede ejercer su actividad citrulinadora en regiones distantes del periodonto o incluso tejidos distantes.
Lee J y Col 2015 (45)	n = 248 AR pareados por edad y sexo	Recuento de TJC, SJC, duración de la enfermedad, Evaluación global por VAS 10mm, DAS28, rigidez matutina, VSG, FR, Anti-CCP, presencia de cambios erosivos en Rayos X, Anti- <i>P. gingivalis</i> y anti-ENO1. IP, IG, PD, BOP, CAL	IP, PD, CAL más altos en AR Mayor prevalencia de EP moderada a severa Títulos de Anti- <i>P. gingivalis</i> y ENO1 significativamente más altos en pacientes con AR	Los Ac Anti- <i>P. gingivales</i> y anti-ENO1 mayores en AR. Anti- <i>P. gingivalis</i> se correlacionaron, Ac anti-ENO1 se relacionó con índices periodontales como con la actividad de la AR en pacientes con AR.
Seror R y col 2015 (46)	n = 694 AR temprana sin exposición a esteroides o fármacos antirreumáticos	DAS 28, HAQ, VSG, FR, ACPA, IL-1b, Receptor antagonista IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, Proteína quimiotáctica del monocito 1, TNFα e IF-γ Evaluación de erosiones en Rx Historia de tabaquismo IgG específica para LPS de <i>P.g</i>	Ac anti- <i>P.g</i> en AR no significativos. ACPA y FR significativamente más altos entre no fumadores Altos niveles de Ac anti- <i>P.g</i> se asociaron con mayor prevalencia de cambio erosivo	No se encontró asociación entre Ac anti- <i>P.g</i> y AR o ACPA. Se sugiere que AR puede estar asociada con otras especies bacterianas o con un mecanismo distinto a la citrulinación.
Bello-Gualtero J y Col 2016 (47)	Pre-AR n = 119 eAR n = 48 (Control)	DAS28-CRP, DAS20-VSG, SDAI, VAS, HAQ, FR, PCR, ACPA IgG/IgA, VSG PD, IG, IP, Ac IgG1 e IgG2 contra <i>P.g</i>	IP, BOP, EP (+) : + Severidad de EP SDAI asociado con la presencia de <i>P.g</i> (p= 0.03) Ac IgG2 contra <i>P.g</i> se asociaron con altos niveles de ACPA >% de individuos con pre-RA, peor condición periodontal Presencia de <i>P.g</i> en controles eRA y <i>P.g</i> en placa subgingival : niveles aumentados de ACPAs	Pre-AR: afectación periodontal significativa IgG contra <i>P.g</i> mostró una asociación significativa con ACPAs en individuos con pre-RA. Los individuos con AR no presentan una enfermedad periodontal más severa que los controles; sin embargo, los Ac IgG podrían ser marcadores importantes de la actividad en las primeras etapas de AR

Tabla 1. Resumen de los estudios relacionados con el papel de la *Porphyromonas gingivalis* en la Artritis Reumatoide

AUTOR Y AÑO	MUESTRA	OBSERVACIÓN	RESULTADO	CONCLUSIÓN
Goh C y Col 2016 (48)	n = 2461 pacientes dentados ≥60 años sin AR Ac IgG contra bacterias periodontales Títulos de anticuerpos frente a FR (tomados del NHANES III)	Ac IgG para 19 periodontopáticos agrupados así: FR y 3 o más de 6 criterios para AR según el Colegio Americano de Reumatología BOP, REC, PD,CAL	FR (+) por cada 1mm aumentado de PD o CAL fue de 1.34 [0.92, 1.97]; p= 0.13 and 1.09 [0.93, 1.28]; p= 0.29 respectivamente IgG a las 19 bacterias periodontales se correlacionaron positivamente (p <0,001) Los niveles de Ac y la actividad de AR fue más débil y ninguno fue estadísticamente significativo Relación positiva entre medidas clínicas de EP (PD, CAL, BOP) con FR+ (OR>1.0)	Ac a bacterias periodontales y FR+ en la muestra representativa a nivel nacional de NHANES III sin relación estadísticamente significativo. Se debe extender la investigación más allá de la asociación de <i>P.g</i> a los Ac contra 19 bacterias periodontales comunes.
Kharlamova N y Col 2016 (49)	n = 1974 AR n = 65 Periodontitis	Anti RgpB IgG en todos los pacientes	Ac Anti RgpB f significativamente elevados en Periodontitis, con AR y AR positivo de presencia de ACPA No diferencias significativas entre anti RgpB IgG cuando se asoció la AR con el cigarrillo	La <i>P.g</i> es un posible candidato para desencadenar y/o conducir la autoinmunidad en pacientes con AR.
Kobayashi T y Col 2016 (50)	n = 60 AR	Evaluación antes, 3 y 6 meses después de iniciar tratamiento con DMARDs Niveles de anti PPAD IgG	Significante reducción a los 3 y 6 meses bajos niveles de anti PPAD IgG con DAS 28 y niveles de IgG y CCP	Los niveles de suero de PPAD afectan la respuesta clínica de DMARDs en pacientes con AR.
Lange L y Col 2016 (51)	ARJI n = 77 ACPA (+): 65 FR (+) y 12 FR (-) n = 124 ACPA (-): 124 FR (-)	Anti- <i>P.g</i> , anti- <i>P.intermedia</i> , Anti- <i>F.nucleatum</i> Cuestionario de salud oral y exposición a cigarrillo	Anti- <i>P.g</i> y anti- <i>P.intermedia</i> más altos en pacientes con ACPA (+) Anti- <i>F. nucleatum</i> no diferencias significativas Pacientes con ACPA (+): Mayor sangrado gingival vs ACPA (-) (43% vs 23% p= 0.017) Mayor inflamación gingival vs ACPA (-) (35% vs 20% p= 0.055) Significativamente más prevalentes en los niños con ACPA (+) vs ACPA (-)	Niños con Artritis juvenil idiopática ACPA (+) presentan respuesta incrementada frente a <i>P.g</i>
Li S y Col 2016 (52)	n = 7 con AR	n = 7 AR Ac monoclonales recombinantes de plasmoblastos circulantes de anti-CCP y ELISA contra antígenos humanos citrulinados. ELISA (OMAs) y enolasa citrulinada de <i>P.g</i>	El 19,5% Ac reconoció antígenos citrulinados en AR anti-CCP-positivo Genes altamente mutados 63% de los ACPA reaccionaron de forma cruzada con OMAS y/o enolasa citrulinada de <i>P.g</i>	Plasmoblastos circulantes en AR anti-CCP-positivo producen ACPAs y la generación de algunos de estos puede ser facilitada por respuestas inmunes anti- <i>P.g</i>
Shimada M y Col 2016 (53)	EP :n = 52 AR / n = 26 sin AR Subgrupo de AR n = 26 recibieron tratamiento periodontal	Expresión de anti-CCP IgG, anti-PPAD IgG y PAD-4, DAS28-CRP, FR, CRP IL-6, TNF-α TJC, SJC No. De dientes presentes, PD, CAL, PSG, BOP, IP	Menor número de dientes presentes y niveles mayores de CRP, IL-6 y TNF-α en AR vs No AR (p<0.05) Niveles de Anti-CCP IgG y anti-PPAD IgG mayores en AR vs No AR (155.35±19.64 U/mL vs. 2.32±0.03 U/mL - p<0.001; 1.41±0.12 EU vs. 0.93±0.07 EU p= 0.03 respectivamente) Correlación positiva entre niveles de anti-PPAD IgG y anti-CCP IgG (p= 0.04), pero no entre anti-PPAD IgG y DAS28-CRP (p>0.05) Menores niveles de BOP, CAL, PD y DAS28-CRP (p<0.05) después del tratamiento periodontal	Posible asociación entre la IgG sérica anti-PPAD y las respuestas de IgG anti-CCP Mejoró actividad de AR y parámetros periodontales después de 2 meses de tto.

DM: Diabetes Mellitus; AR: Artritis reumatoide; *P.g*: Porphyromonas gingivalis; PD: profundidad al sondaje; CAL: nivel de inserción clínica; EP: enfermedad periodontal; ACPA: Anticuerpo contra péptido citrulinado; Ac: Anticuerpos; CCP: Péptido cíclico citrulinado; FR: Factor reumatoide; DAS28-CRP: Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con proteína C-reactiva; TJC: recuento de articulaciones blandas; SJC: recuento de articulaciones inflamadas; VAS: escala visual analógica; CRP: Proteína C reactiva; MMP: metaloproteinasas de la matriz; PSG: Placa subgingival; BOP: sangrado al sondaje; IG: índice gingival; HBP35: proteína de unión a hemina 35; VSG: Velocidad de sedimentación globular; LS: líquido sinovial; DAS28-CRP: Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; UPIA: Artritis inflamatoria periférica no diferenciada; HLA: complejo mayor de histocompatibilidad; IL-6R: Receptor para IL-6; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; REC: recesión; PPAD: Peptidil amina deiminasa; C351A: mutante inactivo; RgpB: gingipaina de *P.g* específica para argingina; SP: Sangre periférica; MTX: Metrotexate; DAS28-VSG: Índice de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con Velocidad de sedimentación globular; Cfibr: Fibrinógeno anticitrulinado; Cvim: vimentin citrulinado; IP: Índice de placa bacteriana; ENO 1: enzima alfa enolasa; HAQ: Cuestionario de evaluación de salud; LPS: lipopolisacáridos; Pre-AR: Pacientes en riesgo de desarrollar AR (consanguinidad de primer grado con un paciente con AR); eAR: Artritis reumatoide temprana; SDAI: Índice de actividad de la enfermedad simplificado, NHANES: Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición; DMARDs: Medicamento antireumático modificador de la enfermedad; ARJI: Artritis juvenil ideopática; OMAS: antígeno de membrana externo

Fuente: elaboración propia.

La *P.g* es un cocobacilo anaerobio estricto, asacarolítico, productor de proteínas, enzimas y productos finales de su metabolismo que le otorgan la facultad de evadir la respuesta del huésped (54). Ha sido identificado como un colonizador tardío en el biofilm (55) y produce elevación de los niveles de virulencia, alterando su estructura, logrando así un incremento de la carga bacteriana (56).

Factores de virulencia como endotoxinas, vesículas de membrana externa, lipopolisacáridos, hemaglutininas, fimbrias, proteínas cisteinproteasas, proteinasas no cisteinproteasas e inductores de metaloproteinasas de la matriz, han sido implicados en el desarrollo de la enfermedad. Las fimbrias son responsables de la adhesión a las células del huésped, éstas se producen en razón a cambios en el medio como la temperatura, pH, efectos osmóticos y la limitación de Ca<sup>+</sup> (54). Adicionalmente, en conjunto con las gingipainas, las fimbrias son las responsables de la hemaglutinación ocasionada por la *P.g* (57).

Las proteínas cisteinproteasas degradan los componentes de la matriz extracelular (58). Los lipopolisacáridos, mayor molécula constituyente de la membrana de bacterias Gram negativas, son conformados por los dominios Antígeno O y Lípido A, siendo éste último, una endotoxina sintetizada en respuesta a condiciones ambientales específicas, capaz de desencadenar la producción de mediadores inflamatorios, ya que es reconocido por receptores de la respuesta inmune innata. El Lípido A tiene la capacidad de ser agonista o antagonista de la activación de los receptores Tipo Toll-4, alterando así el equilibrio de los mediadores de esta respuesta inmunológica (59).

Las citoquinas modulan, amplifican y transmiten la respuesta inmune del huésped; la *P.g* es capaz de estimular la producción de ciertas citoquinas, como la IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 y TNF- $\alpha$ , en células epiteliales del surco periodontal, suscitando un estado pro-inflamatorio (60). Se ha observado que al inhibir el receptor para la IL-6, se obtienen mejorías en parámetros clínicos periodontales como: índice gingival, profundidad al sondaje, sangrado al sondaje, nivel de inserción y disminución de metaloproteinasas (37).

Por muchos años se ha asociado la *P.g* como bacteria principal en la enfermedad periodontal y en la actualidad varios estudios se han encaminado a la descripción del papel que desempeña en la etiología o exacerbación de la AR. En modelos animales, observando la capacidad de la *P.g* de incrementar los niveles de PCR, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17, MMP-13 y RANKL en suero, promueve la inflamación (61). Al comparar pacientes con EP con y sin AR, se han encontrado mayores niveles de IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR en pacientes con la enfermedad ( $p < 0.05$ ); lo cual podría sugerir, que la concurrencia de las dos enfermedades genera una mayor respuesta inflamatoria (53). Adicional a esos marcadores inflamatorios, también se ha encontrado mayores niveles de péptidos, específicamente el *P.g*, en pacientes con ambas enfermedades crónicas (29).

Quizá la teoría más fuerte que soporta la relación entre *P.g* y AR, es el hecho de que la *P.g* es el único patógeno humano que expresa una enzima con actividad de amino deiminasa (PAD), capaz de citrulinizar proteínas humanas y es considerado un factor de virulencia (44). La citrulina es un aminoácido no esencial que no es incorporado en las proteínas durante la traslación, la presencia de citrulina en las proteínas representa el resultado de una modificación post traslacional (62).



Recientes estudios muestran que la citrulinación bacteriana endógena es abundante en *P.g* y ausente en otras bacterias orales (63), provocando un cambio en la estructura de la arginina a citrulina (28) y, a su vez, originando anticuerpos antipeptidos citrulinados (ACPA). Estos anticuerpos son inmunoglobulinas específicas para el desarrollo de la AR e indican progresión y un peor pronóstico de esta enfermedad (64). Los ACPA trabajan mediante la activación de una cascada pro inflamatoria, a través de la estimulación de los macrófagos (58). La presencia de éstos, en la poca evidencia clínica o imagenológica de sinovitis, sugiere un origen por fuera de la articulación y, comúnmente, se propone sitios como el tejido periodontal (41).

Estudios recientes indican que en los tejidos periodontales de pacientes con Periodontitis crónica se han detectado proteínas citrulinadas y, en el suero de estos pacientes, se detectó anticuerpos para tales proteínas (65). Éstas también pueden presentarse años antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad y su presencia es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de la AR (58).

Los ACPAs pueden interactuar con los péptidos citrulinados, contribuyendo a la carga inflamatoria en la articulación. Actualmente, se conocen cinco isoformas de PAD en humanos, PAD 1, 2, 3, 4 y 6; pero se ha mostrado principal interés en PAD 2 y 4, las cuales se han visto expresadas en el líquido sinovial (28). El hecho de que la *P.g* exprese su propia y única enzima PPAD, soporta la hipótesis sobre la enfermedad periodontal y los periodontopatógenos como elementos que pueden contribuir a la etiología de la AR. Adicionalmente, la PPAD acelera el desarrollo y agrava la pérdida de colágeno en pacientes con AR (44).

Sumado a lo anterior, casualmente, las enzimas PAD 2 y PAD 4, se han encontrado también en las encías en los humanos (66). Se ha confirmado la presencia de proteínas citrulinadas y actividad de PAD en el fluido crevicular en muestras de pacientes con AR y Periodontitis (67). *In vivo*, la PAD, que deriva de la *P.g*, puede citrulinar proteínas y péptidos en un ambiente inflamatorio dentro del periodonto y puede ejercer su actividad de citrulinación en tejidos distantes al periodonto (44).

En presencia de bolsas periodontales, la actividad de la peptidil arginina deiminasa también puede promover el crecimiento de patógenos, inicialmente, mejorando su supervivencia y, luego, alterando la respuesta inmune humoral del huésped (68). Ocurre también una degradación de la fibrina, resultando en depósitos que constituyen un mayor componente de tejido fibroso alrededor de la lesión; cantidades de estos depósitos fueron hallados, similarmente, en el líquido sinovial de pacientes con AR (69). Se ha encontrado que más pacientes con AR albergaban ADN de *P.g* en el líquido sinovial, incluso en pacientes edéntulos, sugiriendo que extracciones completas pueden no erradicar por completo todos los agentes periodontopáticos de cavidad oral y articulaciones. Además, fue evidente una correlación positiva entre la cantidad de dientes perdidos con el número de articulaciones con restricción de movimiento (35).

En esta revisión, donde se pretendió evaluar la posible asociación entre la *P.g* y la AR, se evidenció que la Periodontitis es más prevalente en pacientes con AR (38) y que los pacientes con AR presentan mayor IP, PD y CAL comparados con pacientes sanos (45). Adicionalmente, existe una correlación positiva entre la severidad de la Periodontitis y la actividad de la AR. Hay estudios que muestran que, a mayor profundidad de sondaje,

mayor puntuación en DAS28 (30,38,43), así mismo se encontró que pacientes con AR y Periodontitis severa presentaban niveles de IgG e IgM contra *P.g*, más elevados cuando se comparaban con un grupo control (30).

Los pacientes con AR presentan valores positivos para presencia de Ac contra *P.g* y niveles elevados de ACPA. Los anti cuerpos anti-*P.g* se han correlacionados directamente con los niveles de anti-CCP y, a su vez, se ha sugerido una asociación positiva entre los niveles de Ac y actividad de la AR, medida a través de DAS28; evidenciando así una posible asociación del rol de la *P.g* en la patogénesis de la AR (33). Igualmente, se han reportado mayores conteos de *P.g* y, como posible consecuencia, altos niveles de actividad PAD, ACPA, valores elevados de enloasa citrulinada, Cfibr y Ac-Cvim, proteínas citrulinadas con alta especificidad para AR, sugiriendo que este microorganismo residente en células epiteliales puede ejercer su actividad citrulinadora a distancia (44).

En presencia de Ac monoclonales recombinantes de plasmoblastos circulantes, se ha reportado que el 19,5%, de los Ac liberados por plasma, reconoce específicamente los antígenos citrulinados en pacientes con AR anti-CCP-positivo. Los plasmablastos circulantes de los pacientes con AR anti-CCP positivo producen ACPAs y, la generación de algunos de éstos, puede ser facilitada por respuestas inmunes anti *P.g* (52). Los niveles elevados de anti CCP se han observado aumentados también en pacientes con PD > a 5mm y mayor pérdida de inserción (38).

Discrepando con estos resultados, se encuentra evidencia que muestra que no hay una relación estadísticamente significativa entre la *P.g* y AR. Pacientes evaluados en el NHANES III reportan niveles de IgG para 19 bacterias periodontales, a pesar de que se correlacionaron positivamente ( $p < 0,001$ ), no presentaron una relación estadísticamente significativa entre los Ac a bacterias periodontales y FR positivo, concluyendo que, se debe extender la investigación más allá de la asociación con *P.g* (48). También se ha sugerido que no existe relación entre los anti cuerpos anti-*P.g* con la AR o ACPAs y se ha propuesto que otras bacterias y mecanismos diferentes a la citrulinación expliquen la enfermedad (46).

Cuando se evalúan pacientes con riesgo de presentar AR, también se encuentran niveles de Ac para *P.g* incrementados, lo que no ocurre con Ac para bacterias como *P. intermedia* o *F. nucleatum*. La inmunidad a *P.g* se asoció a la presencia de auto-anticuerpos relacionados con la AR, sugiriendo así que la *P.g* puede desempeñar un rol importante en la pérdida prematura de la tolerancia a los antígenos propios que generan la AR (31).

La *P.g* es un posible candidato para desencadenar y/o conducir la autoinmunidad en pacientes con AR (49). En el líquido sinovial de pacientes con AR se ha encontrado actividad positiva para ADN de *P.g*, que parece redefinir el papel de esta bacteria en la etiología de la AR (36). Asimismo se ha demostrado que también es capaz de producir cambios en la morfología celular de condrocitos humanos e, incluso, llevar a la apoptosis de estas células, contribuyendo al daño de la articulación (32).

Sin embargo, al evaluar la presencia de Ac en pacientes con Artritis temprana, no se encontraron diferencias significativas entre los anti cuerpos anti-*P.g* y valores de Ac anti citrulinado, al comparar con el grupo control. En este estudio, las diferencias estuvieron entre pacientes fumadores y no fumadores, siendo más elevados los niveles de Ac anti-

*P.g* en pacientes fumadores (46). El cigarrillo es considerado como un factor de riesgo para la AR y se han encontrado niveles de PPAD más elevados en fumadores; empero, no ha sido posible asociarlo al riesgo de pre artritis (35).

En contraste, evidencia reciente reporta que pacientes con riesgo de desarrollar AR, como individuos con familiares en primer grado de consanguinidad con esta enfermedad, presentan mayor severidad de EP y SDAI (Índice de actividad de la enfermedad simplificado) asociado a la presencia de *P.g* ( $p=0.03$ ) y actividad reumática clínica, evaluada por VAS, relacionada a Ac-IgG1 contra este microorganismo, además de Ac IgG2 ligado a altos niveles ACPA. De igual manera, en AR temprana se encontró mayor presencia de *P.g* en placa subgingival y niveles aumentados de ACPAs, por lo que se ha sugerido un manejo interdisciplinario en etapas tempranas de la enfermedad y en pacientes en riesgo a padecerla para asegurar su tratamiento integral (47).

También se ha observado que pacientes con artritis juvenil tienen una respuesta incrementada de Anti-*P.g* y Anti-*Prevotella intermedia*, mayor prevalencia de sangrado e inflamación gingival en aquellos con ACPA positivos. Esto hace que la Periodontitis o los patógenos implicados en esta respuesta podrían estar implicados en el desarrollo de la enfermedad (51).

Los niveles de PPAD en suero pueden afectar la respuesta clínica de los medicamentos antirreumáticos y, en pacientes con bajos niveles de PPAD, se ha observado mayor reducción en la puntuación de DAS28 (50). La respuesta inmune específica de peptidil citrulina a las PPAD, apoyaría la hipótesis que, como proteína bacteriana, podría romper la tolerancia en la AR y enfocarse como objetivo para la terapia (40).

Se propone, incluso, que el Ac anti-PPAD podría tener un rol protector en el desarrollo de la EP, pues es un marcador para predecir el riesgo de su progresión (39). El gen de la PPAD también ha sido estudiado y se encontró que no hubo diferencia entre la región codificadora de pacientes con y sin AR, que su secuencia es altamente conservada y no se encontraron diferencias significativas en la composición y expresión del gen, independientemente de la presencia o no de AR y Periodontitis. Se concluye que si la *P.g* juega un rol en la AR, es poco probable que se deba a variaciones en la expresión del gen (42).

En estudios relacionados con el efecto del tratamiento periodontal, se muestran efectos positivos en relación con el raspaje supragingival en pacientes con AR, reportando disminución en los niveles de DAS28 (34). Se han observado que niveles de IgG anti-*P. gingivalis* HBP35 y citrulina se reducen significativamente en la reevaluación posterior al tratamiento periodontal. Entonces, la actividad de AR puede estar asociada a la disminución de los niveles séricos de IgG anti-*P. gingivalis* HBP35 y citrulina, y a la disminución de los parámetros periodontales de PD, BOP, CAL con DAS28, cuando el paciente recibe instrucción en higiene oral y raspaje supragingival ( $p<0.05$ ), mejorando la actividad de AR después de dos meses del tratamiento periodontal (53).

A pesar de que la evidencia muestra una relación entre ambas enfermedades inflamatorias crónicas, no es posible determinar el mecanismo exacto que involucra esta asociación, por esto la mayoría de estudios sugieren ampliar la evidencia.

## Conclusión

La mayoría de los artículos revisados confirmaron que la *P.g* puede jugar un papel importante en la patogénesis de la AR, teniendo en cuenta que este microorganismo expresa una enzima con actividad aminodeiminasa dando da origen a ACPAs, que son inmunoglobulinas específicas para el diagnóstico de la AR. Se evidenció que pacientes con AR y EP, poseen Ac contra *P.g*. Además, poseen parámetros clínicos periodontales y mayor actividad de la AR, mostrando una correlación positiva entre la severidad de la Periodontitis y AR. Se requiere mayor investigación en ciencias básicas y estudios de intervención dirigidos a controlar la infección periodontal y a la erradicación de *P.g* para reconocer cuál es su papel en la etiopatogénesis de la AR. De establecerse una asociación causal entre *P.g* y la AR, se generarían nuevos protocolos para el tratamiento de la AR y se afianzarían las relaciones entre los médicos y los odontólogos.

## Referencias Bibliográficas

1. **Bautista W, Unriza S, Munevar J, et al.** Papel de la enfermedad periodontal en el desarrollo de entidades inflamatorias de etiología autoinmune: implicaciones clínicas y desafíos terapéuticos. *Rev Colomb Reumatol* [en línea]; 2012 [fecha de consulta 20 de Febrero de 2017]; 19(2):84-91. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232012000200004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232012000200004)
2. **Borgnakke W, Ylostalo P, Taylor G, et al.** Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 2013; 84 (4 Suppl): 135–152.
3. **Dietrich T, Sharma P, Walter C, et al.** The epidemiological evidence behind the association between Periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol* 2013; 40 (Suppl 14):70–84.
4. **Ide M, Papapanou PN.** Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes-systematic review. *J Periodontol* 2013; 40 (Suppl 14):181–194.
5. **Amaya S, Bolaños M, Jaramillo A, et al.** Estado periodontal y microbiota subgingival en mujeres preeclámpcticas. *Rev Estomatol* [en línea]; 2004 [fecha de consulta 2 de Febrero de 2017]; 12 (2): 44-56. Disponible en: <http://estomatologia.univalle.edu.co/index.php/estomatol/article/view/210>
6. **Linden G, Herzberg M.** Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013; 84 (4s): s20-23.

7. Iglesias Gamarra A, Quintana G, Restrepo J. Prehistoria, historia y arte de la Reumatología. Inicios de las palabras reuma, artritis reumatoide, artritis juvenil, gota y espondilitis anquilosante. *Rev.Colomb.Reumatol.* [en línea]; 2006 [fecha de consulta 20 octubre de 2016]; 13 (1):21-47. Disponible en: [http://www.scielo.org/co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0121-81232006000100003](http://www.scielo.org/co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-81232006000100003)
8. Anaya J. Genes y artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol.* [en línea]; 1999 [fecha de consulta 24 de octubre de 2016]; 6 (3): 240- 250. Citado por: Kitas G, Banks MJ, Bacon PB. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med JRCP.* [en línea]; 2001 [fecha de consulta 16 octubre de 2016]; 1: 18-21. Disponible en: <http://www.clinmed.rcpjournals.org/content/1/1/18.full.pdf>
9. Kitas G, Banks MJ, Bacon PB. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med JRCP.* 2001;1:18-21.
10. Belluci E, Terenzi R, La Plagia GM, et al. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(5):793-801.
11. Massardo L. Artritis reumatoide temprana. *Rev Méd Chile.* [en línea]; 2008 [fecha de consulta 16 de octubre de 2016]; 136:1468-1475. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v136n11/art15.pdf>
12. Petersen P, Baehni P. Periodontal health and global public health. *Periodontology* 2000 2012; 60(1): 7-14
13. Dissick A, Redman R, Jones M, et al. Association of Periodontitis with rheumatoid arthritis: A pilot study. *J Periodontol* 2010; 81(2):223-230.
14. Ministerio de Salud. IV Estudio Nacional de Salud Bucal-ENSAB IV. Colombia: Ministerio de Salud 2014:74.
15. Araujo V, Melo I, Lima V. Relationship between Periodontitis and rheumatoid arthritis: Review of the literature. *Mediators Inflamm* [en línea]; 2015 [fecha de consulta: 12 de Noviembre de 2016]; 259074. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/259074/>.
16. Pinho M, Oliveira R, Novaes A, et al. Relationship between Periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J* 2009; 20 (5):355–364.
17. Demmer R, Molitor J, Jacobs D, et al. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Periodontol* 2011; 38(11): 998-1006.
18. Cetinkaya B, Guzeldemir E, Ogun E, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2013; 84(1):84-93.



19. Havemose-Poulsen A, Westergaard J, Stoltze K, *et al.* Periodontal and hematological characteristics associated with aggressive Periodontitis, juvenile idiopathic arthritis, and rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2006; 77(2): 280-288.
20. Ziebolz D, Pabel S, Lange K, *et al.* Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2011; 82 (10): 1424-1432.
21. Pischon N, Pischon T, Kröger J, *et al.* Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and Periodontitis. *J Periodontol* 2008; 79 (6): 979-986.
22. Chou YY, Lai KL, Chen DY, *et al.* Rheumatoid arthritis risk associated with Periodontitis exposure: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS One* [en línea]; 2015 [fecha de consulta: 10 de Diciembre de 2016]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0139693>
23. Mayorga-Fayad I, Lafaurie G, Contreras A, *et al.* Microflora subgingival en Periodontitis crónica y agresiva en Bogotá, Colombia: un acercamiento epidemiológico. *Biomédica* [en línea]; 2007 [fecha de consulta: 29 Noviembre de 2016]. 27(1): 21-33. Disponible en: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/230>
24. Venkataraman A, Almas K. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. An update. *New y State Dental J* 2015; 81(5): 30-36.
25. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, *et al.* The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (1):155-163.
26. Kroot E, de Jong B, van Leeuwen M, *et al.* The prognostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(8):1831-1835.
27. Szekanecz Z, Soós L, Szabó Z, *et al.* Anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: as good as it gets? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34(1):26-31.
28. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, *et al.* Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (11): 3541-3553.
29. Jeong E, Lee J, Kim SJ, *et al.* Predominant immunoreactivity of *Porphyromonas gingivalis* heat shock protein in autoimmune diseases. *J Periodontal Res.* 2012; 47(6):811-816.
30. Smit M, Westar J, Vissink A, *et al.* Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients a cross sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Research & Therapy* 2012; 14: R 222

31. Mikulus T, Thiele G, Deane K, *et al.* Porphyromonas gingivalis and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(11): 3522-3530.
32. Röhner E, Hoff P, Matziolis G, *et al.* The impact of Porphyromonas gingivalis lipids on apoptosis of primary human chondrocytes. *Connect Tissue Res* 2012; 53(4):327-333.
33. Arvikar S, Collier D, Fisehr M, *et al.* Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & therapy* 2013; 15: R 109.
34. Okada M, Kobayashi T, Ito S, *et al.* Periodontal treatment decreases levels of antibodies to Porphyromonas gingivalis and citrulline in patients with rheumatoid arthritis and Periodontitis. *J Periodontol* 2013; 84(12): e74-84.
35. Reichert S, Haffner M, Keyßer G, *et al.* Detection of oral bacterial DNA in synovial fluid. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(6):591-598.
36. Totaro M, Cattani P, Ria F, *et al.* Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: analysis of various compartments including the synovial tissue. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(3): R66.
37. Kobayashi T, Ito S, Kobayashi D, *et al.* Serum Immunoglobulin G levels to Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase affect clinical response to biological disease-modifying antirheumatic drug in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2016; 25;11(4):e0154182
38. Mikulus T, Payne J, Yu F, *et al.* Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66(5): 1090-1100.
39. König M, Paracha A, Moni M, *et al.* Defining the role of Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase (PPAD) in rheumatoid arthritis through the study of PPAD biology. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(11): 2054-2061.
40. Quirke A, Lugli E, Wegner N, *et al.* Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 263-269.
41. Fisher B, Cartaurigh A, Quirke A, *et al.* Smoking, Porphyromonas gingivalis and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *BMC Musculoskeletal Disorder* 2015; 16: 331.

42. Gabarrini G, Smit M, Westar J, *et al.* The peptidylarginine deiminase gene is a conserved feature of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci. Rep* [en línea]; 2015 [fecha de consulta: 29 Octubre de 2016]. 5:13936. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep13936>
43. Hashimoto M, Yamazaki T, Hamaguchi M, *et al.* Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in preclinical stage of arthritis patients. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0122121.
44. Laugisch O, Wong A, Sroka A, *et al.* Citrullination in the periodontium- a possible link between Periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clin Oral Invest* 2015; 20(4):675-683
45. Lee J, Choi I, Kim J, *et al.* Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti- $\alpha$ -enolase antibody and severity of Periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015; 16:190-197.
46. Seror R, Le Gall-David S, Bonnaure-Mallet M, *et al.* Association of anti-*Porphyromonas gingivalis* antibody titers With nonsmoking status in early rheumatoid arthritis: Results From the Prospective French Cohort of Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2015; 67(7): 1729-1737.
47. Bello-Gualtero J, Lafaurie G, Hoyos L, *et al.* Periodontal disease in individuals with a genetic risk of developing arthritis and early rheumatoid arthritis: A cross-sectional study. *J Periodontol* 2016; 87(4):346-356.
48. Goh C, Kopp J, Papapanou P, *et al.* Association between serum antibodies to periodontal bacteria and rheumatoid factor in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2016; 68(10):2384-2393.
49. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, *et al.* Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* indicate interaction between oral infection, smoking and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheum* 2016; 68 (3):604–613.
50. Kobayashi T, Ito S, Kobayashi D, *et al.* Serum immunoglobulin G leveles to *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase affect clinical response to biological disease-modifyng antirheumatic drug in rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2016; 11(4): e0154182.
51. Lange L, Thiele G, McCracken C, *et al.* Symptoms of Periodontitis and antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):8.
52. Li S, Yu Y, Yue Y, *et al.* Autoantibodies from single circulating plasmablasts react with citrullinated antigens and *Porphyromonas gingivalis* in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2016; 68(3): 614-626.

53. Shimada A, Kobayashi T, Ito S, *et al.* Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and Periodontitis. *J Periodontol Res* 2016; 51(1):103-111.
54. Holt S, Kesavalu L, Walker S, *et al.* Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontology 2000* 1999; 20: 168-238.
55. Kolenbrander P, Palmer R, Periasamy S, *et al.* Oral multispecies biofilm development and the key role of cell – cell distance. *Nort Rev Microbiol* 2010; 8: 471 – 480.
56. Abusleme L, Dupuy A, Dutzan N, *et al.* The subgingival microbiome in health and Periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J* 2013; 7:1016 – 1025.
57. Nakayama K. *Porphyromonas gingivalis* cell-induced hemagglutination and platelet aggregation. *Periodontology 2000* 2010; 54: 45–52.
58. Bialowas K, Swierkot J, Radwan M. Role of *Porphyromonas gingivalis* in rheumatoid arthritis and inflammatory spondyloarthropathies. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; 68: 1171 – 1179.
59. Jain S, Darveau P. Contribution of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide to Periodontitis. *Periodontology 2000* 2010; 54:53–70.
60. Taylor J. Cytokine regulation of immune responses to *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontology 2000* 2010; 54:160–194.
61. Cantley M, Haynes D, Marino V, *et al.* Pre-existing Periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. *J Periodontol* 2011; 38(6): 532-541.
62. Rosenstein E, Greenwald R, Kunshner L, *et al.* Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004; 28 (6):311–318.
63. Wegner N, Wait R, Sroka A, *et al.* Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2662–2672.
64. Scher J, Bretz W, Abramson S. Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26(4): 424–429.
65. Nesse W, Westra J, Van der Wal JE, *et al.* The periodontium of Periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation. *J Periodontol* 2012; 39:599– 607.

66. Reichert S, Schlumberger W, Dähnrich C, *et al.* Association of levels of antibodies against citrullinated cyclic peptides and citrullinated  $\alpha$ -enolase in chronic and aggressive Periodontitis as a risk factor of rheumatoid arthritis: a case control study. *J Transl Med* 2015; 13:283.
67. Harvey G, Fitzsimmons T, Dhamarpatni A, *et al.* Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J Periodontal Res* 2013; 48: 252 – 261.
68. McGraw W, Potempa J, Farley D, *et al.* Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun* 1999; 67: 3248 – 3256.
69. Seymour G, Powell N, Davies W. The immunopathogenesis of progressive chronic inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol* 1979; 8: 249 – 265.