

Porphyromonas gingivalis ligada a enfermedad periodontal y su relación con la artritis reumatoide: identificación de nuevos mecanismos biomoleculares

Oscar Vicente Vergara Serpa 1

Alonso Cortina Guitiérrez 2

Diego Antonio Serna Otero 3

Carlos Andrés Reyes Jaraba 4

José Fernando Zuluaga Salazar 5

Porphyromonas gingivalis linked to periodontal disease and its relationship with rheumatoid arthritis: Identification of new biomolecular mechanisms

RESUMEN

Objetivo: revisar la literatura científica existente con respecto a la patogenicidad de *Porphyromonas gingivalis*, ligada a enfermedad periodontal (EP) (disbiosis oral), y su asociación con la activación de mecanismos fisiopatológicos en la artritis reumatoide (AR), a fin de exponer los nuevos mecanismos biomoleculares implicados. **Métodos:** búsqueda sistemática en la base de datos del Medical Subject Headings (MeSH), PubMed, Science Direct, Nature y Google académico usando las palabras clave: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; artritis reumatoide; citrulinación; disbiosis; odontología; periodontitis; *Porphyromonas gingivalis* y reumatología. De un total de 297 publicaciones, se seleccionaron 52, todas a partir del año 2018; la selección fue hecha a partir de los criterios de inclusión y exclusión establecidos por los autores. **Resultados:** la infección por *Porphyromonas gingivalis*, ligada a la EP, está fuertemente implicada en la patogénesis y desarrollo de AR. Su relación se vincula con el proceso de citrulinación y producción de anticuerpos antipeptidos citrulinados. Se han identificado asociaciones entre la virulencia microbiana de dicho agente y la expresión de múltiples genes, relacionados con la activación de la respuesta inmune y el inicio del proceso inflamatorio crónico. **Conclusiones:** existe una alta asociación entre la patogenia de ambas enfermedades, donde microorganismos ligados a la EP, como *Porphyromonas gingivalis*, tienen la capacidad de aumentar la citrulinación, galactosilación, fucosilación, así como la excesiva glicosilación de Fragmentos de unión al antígeno (Fab), y por lo tanto, la agresividad de la AR.

Palabras clave: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; artritis reumatoide; citrulinación; disbiosis; odontología; periodontitis; *Porphyromonas gingivalis*; reumatología.

ABSTRACT

Objective: Review the existing scientific literature regarding the pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis*, linked to periodontal disease (PD) (oral dysbiosis), and its association with the activation of pathophysiological mechanisms of rheumatoid arthritis (RA), in order to expose the new mechanisms biomolecular involved. **Methods:** Systematic search in the MeSH, pubmed, Science Direct, Nature y Google academic database, using the keywords: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; rheumatoid arthritis; citrullination; dysbiosis; dentistry; periodontitis; *porphyromonas gingivalis*; rheumatology. Out of a total of 297 publications, 52 were selected, all from 2018; based on the inclusion and exclusion criteria established by the authors. **Results:** *Pg* infection linked to periodontal disease is strongly implicated in the pathogenesis and development of RA. Their relationship is linked to the citrullination process and production of citrullinated antipeptide antibodies. Associations have been identified between the microbial virulence of this agent and the expression of multiple genes related to the activation of the immune response and the onset of the chronic inflammatory process. **Conclusions:** There is a high association between the pathogenesis of both diseases, where microorganisms linked to PD such as *Pg* have the ability to increase citrullination, galactosylation, fucosylation, as well as excessive glycosylation of fragments antigen-binding (Fab), and therefore the aggressiveness of RA.

Key words: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; rheumatoid arthritis; citrullination; dysbiosis; dentistry; periodontitis; *porphyromonas gingivalis*; rheumatology.


1. Médico. Residente Postgrado Medicina Interna. Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, Colombia.

Contacto: osvergara@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5009-6897>

2. Médico internista reumatólogo. Clínica Cartagena del mar. Profesor Cátedra Hospitalización Adultos. Postgrado Medicina Interna, Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, Colombia.

Contacto: octubre2247@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3445-0099>

3. Médico internista. Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, Colombia.

Contacto: svotero@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5672-5551>

4. Médico. Residente Postgrado Medicina Interna. Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, Colombia.

Contacto: reyesjaraba@yahoo.com

 <https://orcid.org/0000-0002-4449-524X>

5. Médico. Residente Postgrado Medicina Interna. Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, Colombia.

Contacto: fdozuluaga@hotmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-6264-4608>

CITACIÓN SUGERIDA

Vergara Serpa OV, Cortina Gutiérrez A, Serna Otero DA, Reyes Jaraba CA, Zuluaga Salazar JF. *Porphyromonas gingivalis* ligada a Enfermedad periodontal y su relación con la Artritis Reumatoide: identificación de nuevos mecanismos biomoleculares. *Acta Odontol. Col.* 2020; 10 (2): 13- 38. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol/article/view/85185>

 <https://doi.org/10.15446/aoc.v10n2.85185>

Recibido	Aprobado
18/02/2020	16/06/2020
Publicado	
15/07/2020	



Introducción

La enfermedad periodontal (EP) afecta a los tejidos duros y blandos que rodean al diente y lo anclan al maxilar (1,2); dentro de estos se encuentran: hueso alveolar, cemento radicular, ligamento periodontal y encía (1,3, 4). Puede tener etiología tanto infecciosa como inflamatoria, cuya clasificación está dividida en dos tipos: gingivitis y periodontitis. Entre sus manifestaciones clínicas están la movilidad dental, el sangrado, la formación de bolsa periodontal, la recesión gingival y la pérdida del diente (5,6). El inicio y progresión de la EP está mediado por factores locales y sistémicos, siendo el principal mecanismo la reacción inflamatoria inicial del huésped, la cual ocurre como respuesta a la colonización de las bacterias periodontales (disbiosis oral). Así, el avance de la afección se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades sistémicas (2-4).

Porphyromonas gingivalis, conocida principalmente por su papel etiológico en la EP (7-15), es un procarionta asociado a los humanos que produce una peptidil - arginina deiminasa (PPAD), una enzima modificadora de proteínas que se secreta junto con varios factores de virulencia, a través de un sistema de secreción de tipo IX (T9SS). Mientras que la función de PPAD en *Porphyromonas gingivalis* no está clara en la fisiología de la artritis reumatoide (AR) (16-19). Por su parte, la AR es una enfermedad autoinmune sistémica crónica que afecta, principalmente, el revestimiento de las articulaciones sinoviales. Las manifestaciones clínicas incluyen afectación articular simétrica, artralgia, edema, eritema y limitación funcional. Existen dos subtipos principales de AR según la presencia o ausencia de anticuerpos proteicos anti-citrulinados (ACPA) y se pueden detectar en, aproximadamente, el 67% de los pacientes con AR (fenotipo clínico más agresivo). Ellos sirven como referencia diagnóstica útil para pacientes con artritis temprana no diferenciada (20).

Se sabe que las deiminasas peptidilargininas humanas convierten los residuos de arginina (cargados positivamente en las proteínas) en citrulina neutra y, por lo tanto, modifican la conformación y función de las proteínas afectadas (16-19). Es en este punto donde se relaciona la enfermedad periodontal con la fisiopatología de la AR, lo que indica que la periodontitis juega un papel en la generación de la Artritis Reumatoide (21). Ya que las investigaciones han demostrado que la producción de anticuerpos contra la proteína citrulinada (ACPA) es una característica clave de la AR (10, 22).

En la actualidad está bien establecido que el microbioma oral desempeña un papel fundamental en el estado de salud, no solo de la cavidad oral. Al respecto, se reconoce la disbiosis oral, un fenómeno que consiste en una transición de un microbioma oral comensal a uno patógeno, el cual causa un desequilibrio en la homeostasis oral. Este es un concepto crucial para comprender la mayoría de las enfermedades orales (23,24).

De esta manera, el objetivo de la presente investigación consiste en revisar la evidencia científica actual sobre estudios relacionados con la patogenicidad de *Porphyromonas gingivalis* en EP y su implicación en el desarrollo de AR. Ello a partir de la premisa de que la terapia de la periodontitis crónica, que controla al periodontopatógeno *Porphyromonas gingivalis*, podría tener un efecto benéfico en la enfermedad autoinmune y reducir su severidad.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed, Science Direct, Nature y Google académico a través de las palabras claves del MeSH: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; rheumatoid arthritis; citrullination; dysbiosis; dentistry; periodontitis; *porphyromonas gingivalis* y rheumatology. La búsqueda se basó en ensayos clínicos, estudios descriptivos, revisiones sistemáticas, tesis y revisiones de la literatura. Se incluyeron artículos que identificaron la presencia de *Porphyromonas gingivalis*, su biología molecular, patogénesis y pacientes diagnosticados con AR.

De manera independiente, se tuvieron en cuenta artículos con los conceptos de disbiosis oral y AR. Se realizó la búsqueda durante el período comprendido entre el 01 de diciembre del 2018 hasta el 30 de enero de 2020. De un total de 297 artículos, la información final se obtuvo de 52 artículos de las bases de datos. Los artículos excluidos fueron aquellos cuyo tema no pertenecía a enfermedades reumatológicas y que fueran anteriores al año 2018 (ver Figura 1). Después de la lectura crítica de los artículos seleccionados y del diseño de mapas conceptuales se procedió a la sistematización de la información.

Consideraciones éticas

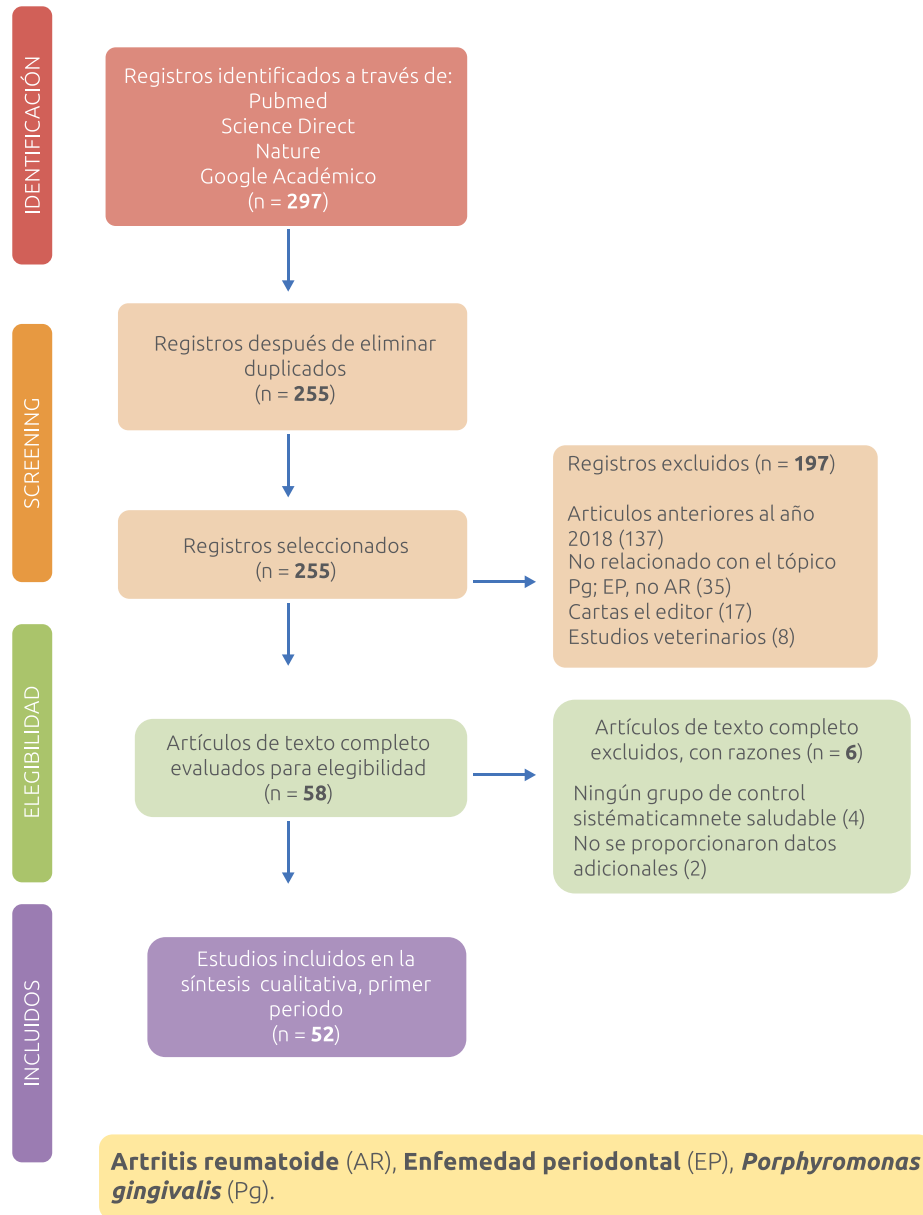
La presente investigación salvaguarda los derechos de los autores respecto a las teorías y conocimientos diversos; así, en efecto, se les cita apropiadamente y se precisan las referencias bibliográficas. Además, esta es una investigación de tipo documental, por lo que no se realizaron estudios experimentales en seres humanos, ni en animales. Se consideró una investigación “sin riesgo” según la Resolución 8430 de 1993 vigente en Colombia.

Resultados

Luego de la revisión de la evidencia científica respecto a la patogenicidad de *Porphyromonas gingivalis* en EP y su implicación en el desarrollo de AR, fue posible determinar los siguientes resultados:

- *Porphyromonas gingivalis* está fuertemente implicada en la etiología de la EP adulta debido, en parte, a su capacidad para colonizar y persistir dentro de la biopelícula subgingival; asimismo, está fuertemente implicada en el desarrollo de AR (15, 16, 25).

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



Fuente: elaboración propia.

- La infección por *Porphyromonas gingivalis* conduce a autoantígenos citrulinados y a la producción de anticuerpos de proteínas anticitrulinas (ACPA) de dos maneras. Una de ellas es sobre la proteína peptidilarginina deiminasa (PPAD), que cambia los residuos de arginina por citrulina; también están las arpininas (Rgps) de *Porphyromonas gingivalis*, que pueden escindir proteínas para generar la dimerización y con ello, la producción de cambios del aminoácido arginina por citrulina en los residuos de arginina, los cuales producen más neoantígenos. La otra manera se trata de la formación de trampa extracelular de neutrófilos (NET), inducida por *Porphyromonas gingivalis* durante el proceso de NETosis. Los ACPA inducen NETosis y, a su vez, la NETosis proporciona autoantígenos citrulinados (20, 26-30).
- Se identifica que la citrulinación es una modificación enzimática postraduccional que convierte la cadena lateral, cargada positivamente de arginina, en un residuo de citrulina neutro. La enzima peptidilarginina deiminasa (PPAD) no se produce exclusivamente por *Porphyromonas gingivalis*. Además, se encuentra presente en *Porphyromonas gulae* y *Porphyromonas loveana*, estos últimos son patógenos de animales (lobos y marsupiales, respectivamente). La PPAD no requiere del uso de calcio como cofactor y actúa principalmente sobre los residuos de arginina carboxi-terminal generando fragmentos de proteínas (7).
- Hasta ahora, se ha demostrado que la citrulina inducida por PPAD afecta la actividad del complemento, desactiva los factores de crecimiento epidérmico y puede contribuir a la pérdida ósea alveolar al activar la vía de señalización de la prostaglandina E2 en los fibroblastos (7, 16, 31-34). Igualmente, esta reacción puede generar epítomos citrulinados que son importantes en la patogénesis de la autoinmunidad en general y en particular para la AR (22, 35).
- Un estudio mostró que, a diferencia de *Porphyromonas gingivalis* normal, *Porphyromonas gingivalis* sin PPAD no produjo artritis en los ratones. Por lo tanto, el aumento de la citrulinación por PAD y la posterior inducción de anticuerpos contra proteínas citrulinadas son los principales impulsores de la AR causada por *Porphyromonas gingivalis* (36, 45). Además, el ADN y los componentes de la pared celular bacteriana, como los peptidoglicanos, derivados de bacterias orales, están presentes en las articulaciones y el líquido sinovial de los pacientes con AR. Así pues, se concluyó, de manera especulativa, que *Porphyromonas gingivalis* con ingreso por vía oral puede penetrar en las articulaciones de los pacientes con AR, donde se promueve la exacerbación de la enfermedad (11, 12, 35).

La Tabla 1 muestra un resumen de los estudios realizados en humanos relacionados con el papel de la *Porphyromonas gingivalis*, enfermedad periodontal, procesos inflamatorios y la artritis reumatoide.

Tabla 1. Resumen de los estudios realizados en humanos, relacionados con el papel de *Porphyromonas gingivalis*, enfermedad periodontal, procesos inflamatorios y la artritis reumatoide

AUTORES Y AÑO	Rajakaruna et al. 2018 (12)
MUESTRA	Total, 82 muestras. De 82 pacientes, se examinaron tejidos de granulación gingival y subgingival así: 71 pacientes con periodontitis crónica. 11 pacientes con periodontitis agresiva. Edad media: 58 años. Se utilizó IHC con nuevos AC mono-clonales específicos para <i>Porphyromonas gingivalis</i> (<i>Pg</i>) y <i>Tf</i> , junto con la reacción cuantitativa en PCR en tiempo real para cada ADN bacteriano.
MÉTODO	El diagnóstico de EP se realizó de acuerdo con el sistema de clasificación de 1999 para enfermedades periodontales. Todos los pacientes fueron sometidos a una ronda de terapia perio-dontal inicial antes de la cirugía. Las muestras obtenidas incluyeron el bolsillo no cicatrizante más profundo de cada diente con periodontitis, incluidos, también, los tejidos gingivales y los tejidos de granulación subgingival que se curaron después de una incisión en bisel interno, durante el desbridamiento de la aleta abierta. Cada muestra de tejido se fijó inmediatamente en formalina tamponada al 10% durante 4 horas. Se cultivaron las bacterias y se generaron AC monoclonales, la especificidad de los anticuerpos anti- <i>Porphyromonas gingivalis</i> y anti-TF se examinó mediante análisis de transferencia Western con cuatro cepas de <i>Porphyromonas gingivalis</i> , cuatro cepas de TF y muchas cepas de otras bacterias de control.
OBJETIVO	Localizar <i>Porphyromonas gingivalis</i> y TF utilizando IHC con nuevos AC monoclonales en secciones de tejido fijadas con formalina e incluidas en parafina de tejidos gingivales y subgingivales, clínicamente extirpados y afectados por periodontitis crónica o agresiva. La localización extracelular e intracelular de estas bacterias perio-dontales en cada una de las muestras de tejido se analizó histopatológicamente, con respecto a la invasividad del tejido y la invasividad celular de cada bacteria. La localización bacteriana detectada por IHC se comparó con la densidad bacteriana detectada por PCR en tiempo real, así como con los perfiles clínicos de pacientes de quienes se obtuvieron las muestras de tejido.
TIPO DE ESTUDIO	Estudio de cohorte
RESULTADO	La densidad de <i>Tf</i> , cuando se detectó extracelularmente por IHC, fue aproximadamente nueve veces mayor en muestras con <i>Pg</i> extracelular que en aquellas sin <i>Pg</i> extracelular ($P=0,0009$). La detección intracelular de <i>Pg</i> en las células inflamatorias del estroma se asoció con una mayor densidad de <i>Pg</i> ($P = 0.037$).
CONCLUSIÓN	En el presente estudio, una mayor densidad de <i>Tf</i> y <i>Pg</i> se asoció con la detección de la misma especie en células epiteliales y células del estroma, lo que sugiere que la densidad bacteriana es un factor responsable de la invasión celular y la invasión de tejidos de estas bacterias periodontales.

AUTORES Y AÑO	Geng et al. 2018 (14)
MUESTRA	Periodontitis Crónica (n=92) Periodontitis Agresiva (n = 83) Controles (n = 91) Criterios de inclusión: pacientes parcial o totalmente dentados (al menos 14 dientes naturales, incluidos 10 dientes posteriores, excluyendo terceros molares), sistémicamente sanos.
MÉTODO	La excavación, CAL y BOP, se examinaron en seis sitios por diente con sonda Florida. Todas las evaluaciones fueron medidas por un solo clínico experimentado. Una muestra elegida al azar de 53 pacientes (20%) fue medida nuevamente por el mismo examinador un día después para establecer la varianza intraexaminador. Los pacientes con EP se seleccionaron si mostraban una pérdida de inserción en al menos el 30% de los dientes, con una EP mínima de 4 mm y lesiones distribuidas en más de dos dientes en cada cuadrante, así como la presencia de más de ocho dientes con CAL \geq 5 mm y Excavación \geq 6 mm, y más de tres dientes afectados que no fueran primeros molares o incisivos. Se incluyeron con-roles sanos periodontales, Las muestras de placa subgingival se obtuvieron del sitio más profundo. La preparación del ADN bacteriano se llevó a cabo utilizando el kit QIAamp DNA Mini (Qiagen, Alemania). Se aplicó un ensayo de PCR en tiempo real para lograr la cuantificación de los patógenos cebadores para <i>Aa</i> y <i>Pg</i> .
OBJETIVO	Analizar la distribución de tres SNP del gen promotor de IL-10 entre pacientes con periodontitis crónica, pacientes con periodontitis agresiva y controles periodontales sanos en la población china Han. Además, se investigó el posible impacto de las variantes genéticas de IL-10 en la cantidad de bacterias subgingivales <i>Aa</i> y <i>Pg</i> .
TIPO DE ESTUDIO	Estudio observacional analítico de casos y controles.
RESULTADO	En el presente se obtuvo una asociación positiva entre el genotipo IL-10 ATA / ATA y los niveles más bajos de IL-10 en suero, además, una relación positiva con el aumento de los recuentos bacterianos subgingivales de <i>Aa</i> por análisis de regresión múltiple en pacientes chinos con enfermedades crónicas.
CONCLUSIÓN	Los hallazgos indicaron el posible efecto de los polimorfismos de IL-10 en las bacterias periodontopáticas. Este estudio apoyó la hipótesis de que el genotipo del huésped puede influir en la composición de la microbiota subgingival.

AUTORES Y AÑO	González-Chávez et al. 2018 (19)
MUESTRA	30 pacientes con diagnóstico de AR 30 pacientes controles.
MÉTODO	<p>El estudio incluyó a 30 pacientes con diagnóstico de AR y a 30 pacientes en controles.</p> <p>Se compararon entre los grupos variables relacionadas con:</p> <p>1) Trastornos clínicos y radiográficos de la articulación temporomandibular, 2) análisis biomecánico craneocervical, 3) estado de la dentición y necesidades de tratamiento, 4) estado periodontal, 5) estado de higiene oral y 6) dolor facial.</p> <p>En la evaluación del estado de la dentición y necesidades de tratamiento, para cada una de las piezas dentales se clasificó:</p> <p>1) El estado de restauración y sellante, 2) caries y 3) dientes ausentes, a través del uso de los ICDAS. Para cada paciente se determinó el número de dientes ausentes, así como el número de piezas selladas, restauradas y con caries. El estado periodontal se evaluó por sextante dental (18-14, 13-23, 24-28, 48-44, 33-43 y 34-38) clasificándolos como 0: sin evidencia de inflamación ni sangrado gingival (sano), 1: presencia de inflamación y sangrado gingival al sondear, 2: presencia de cálculo subgingival, sin bolsa periodontal, 3: bolsillo de 4-5 mm y 4: bolsillo mayor de 6 mm. El nivel de placa dentobacteriana fue apreciada utilizando una pastilla reveladora. Luego se clasificó en: 0: ausente, 1: hasta un tercio, 2: hasta 2 tercios y 4: hasta 3 tercios. El cálculo fue clasificado como: 0: ausente, 1: hasta un tercio, 2: 2 tercios o leve subgingival y 3: 3 tercios o banda subgingival.</p>
OBJETIVO	Caracterizar las afecciones orofaciales en pacientes con AR y compararlas con las presentes en pacientes sin la enfermedad. Además se determinó la asociación entre las variables estudiadas a través de pruebas de correlación.
TIPO DE ESTUDIO	Estudio observacional analítico de casos y controles.
RESULTADO	<p>Los pacientes con AR tuvieron una mayor prevalencia de alteraciones en la articulación temporomandibular, tanto clínicas (100 vs. 60%; $p < 0,001$) como radio-gráficas incluyendo erosiones (50 vs. 16; $p = 0,010$), en comparación con la población de referencia.</p> <p>El análisis de cefalometría de Rocabado mostró diferencias en el ángulo craneocervical y triángulo hioideo entre AR y controles. Se obtuvieron correlaciones significativas entre las alteraciones orales y las temporomandibulares.</p>
CONCLUSIÓN	Los pacientes con AR mostraron un mayor deterioro oro-facial, lo que refleja la importancia de la atención multidisciplinaria y evaluación odontológica periódica.

AUTORES Y AÑO	Terato et al. 2018 (21)
MUESTRA	274 pacientes con AR se inscribieron en un estudio clínico para examinar los efectos de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (FARME) y los FARME (biológicos) sobre la inmunidad intestinal en pacientes con AR. Se utilizaron sueros de 38 controles sanos N con edad promedio de 42 ± 14 como referencia.
MÉTODO	Los pacientes con AR fueron diagnosticados con base en los criterios revisados de 1987 de ACR. La actividad clínica de la enfermedad se evaluó midiendo el TJC28, el SJC28, la DAS28-ESR y pVAS. Además, las radiografías de las manos y los pies se evaluaron mediante mTSS. La primera recolección de suero se comparó con las obtenidas 1 año antes, para determinar el cambio anual de mTSS ($\Delta mTSS / a$). Los pacientes cuyo valor de mTSS aumentó ≥ 5 unidades durante un período de 1 año se clasificaron como RRP. Además, la presencia de osteítis y el área precisa de osteítis se determinaron mediante MRI (se observó osteítis severa en todas las articulaciones pequeñas, medianas y grandes). Se recogieron muestras de sangre y suero de todos los pacientes en tratamiento con los medicamentos actuales antes de cambiar a otras terapias para obtener los datos de referencia, como CRP, MMP3, RF, WBC, RBC, Hb, TNF- α , IL-6, CCP y anticuerpos contra patógenos bacterianos IgG e IgA de tres patógenos (<i>E. coli</i> -lps, Pg-LPS, PG -PS de <i>S. pyogenes</i> y CCP) sintetizados en biosíntesis y analizados por ELISA. Los niveles de anticuerpos se determinaron comparándolos con los estándares preparados a partir de sueros normales, y se expresaron como $\times 10^3$ unidades / ml. La dosis más alta del estándar se ajustó para dar una DO a 450 nm de 2.8 ± 0.1 y se definió como 32 unidades / ml. Para determinar la función inmune integral de pacientes individuales, los títulos de AC IgG e IgA contra patógenos individuales se estandarizaron dividiéndolos con un valor medio de anticuerpos de los controles de NL. Los niveles séricos de AC IgG e IgA, contra todos los patógenos probados, indicaron distribuciones no normales entre los grupos NL, RRP y no RRP.
OBJETIVO	Estudiar la posible participación de patógenos bacterianos en las enfermedades autoinmunes, los AC IgG e IgA contra componentes patógenos producidos por tres cepas de bacterias comensales, <i>Escherichia coli</i> -lipopolysaccharide (<i>E.Coli</i> -lps), <i>Porphyromonas gingivalis</i> -lps (Pg-LPS) y peptidoglicano polisacárido (PG-PS) de <i>Streptococcus pyogenes</i> ; comúnmente se concluyó que los anticuerpos contra agentes patógenos supuestos son más altos o reaccionan de forma cruzada con las moléculas del MHC u otros componentes autólogos como el colágeno en (AR) y miosina cardíaca en cardiopatía reumática. Por lo tanto, se cree que la autoinmunidad en las enfermedades reumáticas es inducida por infecciones microbianas a través de reactividad cruzada o mimetismo molecular. Además un creciente cuerpo de investigación ha indicado una posible asociación entre las bacterias intestinales y las enfermedades autoinmunes.
TIPO DE ESTUDIO	Estudio observacional analítico de casos y controles.
RESULTADO	El hallazgo más importante en este estudio es que las respuestas de AC IgG a los patógenos ambientales se correlacionan inversamente o tienden a correlacionarse con los niveles de marcadores de enfermedades serológicas y la gravedad de la AR, mientras que los niveles de AC IgA y la relación de AC IgA / IgG se correlacionan positivamente o tienden a correlacionarse con aquellos niveles de marcadores entre los pacientes con AR, a pesar de que no hay defecto aparente en la función de respuesta de anticuerpos.
CONCLUSIÓN	Una variedad de agentes patógenos bacterianos que abruma la función de defensa del huésped pueden desempeñar funciones patógenas críticas de forma independiente, colectiva y / o sinérgica y contribuir a evocar los niveles de marcadores de enfermedades serológicas y agravar la actividad de la enfermedad en la AR.

AUTORES Y AÑO	Kharlamova. 2018 (28)
MUESTRA	Se presenta una revisión sistemática de la literatura basada en la etiopatogenia de la AR, enfatizando en la EP por <i>Pg</i> .
MÉTODO	La mayoría de los estudios en esta tesis se realizaron en la cohorte EIRA, a partir de casos y controles basados en la población, donde estaban disponibles muestras de suero e información sobre genes (es decir, polimorfismo SE y PTPN22) y antecedentes de tabaquismo.
OBJETIVO	Investigar si el patógeno oral <i>Pg</i> está relacionado etiológicamente con el desarrollo de la AR, específicamente la AR positiva para ACPA. Los objetivos específicos incluyen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Investigar la especificidad fina de la respuesta ACPA en relación con factores de riesgo de AR bien conocidos (es decir, HLA-DRB1 SE, polimorfismo PTPN22 y tabaquismo) (Estudio I) 2. Para caracterizar el subconjunto de pacientes con AR con una respuesta inmune aumentada, en términos de factores de riesgo genéticos, tabaquismo y la respuesta ACPA (Estudio II) 3. Analizar la respuesta de anticuerpos a <i>Pg</i> en muestras de sangre recolectadas antes del inicio de la AR clínica, en relación con la respuesta ACPA (Estudio III) 4. Caracterizar la respuesta de anticuerpos a un péptido citrulinado derivado de P.PAD en la AR, en relación con factores de riesgo genético, tabaquismo, actividad de la enfermedad y la respuesta ACPA (Estudio IV).
TIPO DE ESTUDIO	Revisión sistemática.
RESULTADO	En el Estudio I se demostró que los factores de riesgo de AR clásicos asociados con (ACPA) en lugar de la magnitud de la respuesta de ACPA, lo que sugieren es que la producción de diferentes especificidades finas de ACPA se rige por mecanismos parcialmente diferentes. En el Estudio II, se identificó una asociación entre los anticuerpos anti-Pg y la AR (en particular, la AR positiva para ACPA) que fue incluso más fuerte que la asociación entre fumar y la AR. Además, se observó interacciones entre los anticuerpos anti- <i>Pg</i> y el epítipo compartido (SE) y el tabaquismo en la AR positiva para ACPA. Con el Estudio III, se podría demostrar que los anticuerpos anti- <i>Pg</i> predataron la AR clínica con hasta 12 años. El estudio IV reveló una respuesta de anticuerpos específicos de citrulina a un epítipo de P.PAD en pacientes con EP sin AR. Además, se reconoció un anticuerpo monoclonal derivado de la sangre de la AR, que exhibió reactividad cruzada entre epítopos citrulinados en proteínas bacterianas (P.PAD) y humanas (vimentina).
CONCLUSIÓN	Respaldan el papel de <i>Pg</i> en el desarrollo de ACPA positivo RA, y proponemos que la vía implica la citrulinación por P.PAD, seguida de una respuesta de anticuerpos, que reacciona de forma cruzada con proteínas humanas citrulinadas, y esa expansión de la respuesta autoinmune de ACPA en individuos genéticamente susceptibles eventualmente desencadena la AR.

AUTORES Y AÑO	Arana et al. 2018 (29)
MUESTRA	<p>Se presenta una revisión sistemática de la literatura basada en la etiopatogenia de la AR, por EP y <i>Pg</i>.</p> <ol style="list-style-type: none"> 104 pacientes (56 mujeres y 48 hombres); 52 con diagnóstico de AR (34 mujeres y 18 hombres), 9 con OA (5 mujeres y 5 hombres) y 43 con otras enfermedades articulares no AR (16 mujeres y 27 hombres) <p>El diagnóstico de la EP no se estableció.</p> <ol style="list-style-type: none"> 57 pacientes (49 mujeres y 8 hombres) diagnosticados con AR con una edad promedio de 52.1 ± 13.0 años 52 pacientes (43 mujeres y 9 hombres) sin diagnóstico de AR con una edad promedio de 52.1 ± 13.7 años. <p>Los pacientes fueron diagnosticados con AR según la ACR. Los pacientes fueron diagnosticados con EP a través de la exploración de la bolsa periodontal y el índice de inflamación gingival de Silness y Loe</p> <ol style="list-style-type: none"> 19 pacientes con EP y AR. <p>Los pacientes fueron diagnosticados con AR según la ACR. Los pacientes fueron diagnosticados con EP según la profundidad del bolsillo periodontal.</p> <ol style="list-style-type: none"> 22 pacientes (9 mujeres y 13 hombres) de edad. Entre 41 y 76 años. Tres pacientes con AR y 19 sin AR. Los pacientes fueron diagnosticados con AR según la ACR. <p>Los pacientes fueron diagnosticados con EP a través de la exploración del bolsillo periodontal.</p> <ol style="list-style-type: none"> 36 pacientes (27 mujeres y 9 hombres) 11 de los cuales fueron diagnosticados con AR y 25 con OR. <p>Los pacientes fueron diagnosticados con AR según la ACR. Los pacientes fueron diagnosticados con EP a través de la exploración de la bolsa periodontal y el índice de inflamación gingival de Silness y Loe.</p>
MÉTODO	Búsqueda sistemática en MEDLINE, ScienceDirect, SciELO y Google Scholar utilizando los títulos de temas médicos "Artritis reumatoide", "microorganismos periodontales" y "líquido sinovial". Se incluyeron artículos que describían la presencia de patógenos periodontales aislados en el líquido sinovial de pacientes diagnosticados con AR. La búsqueda se cerró en febrero de 2017 y se realizó utilizando la metodología PRISMA. Las hojas de lectura crítica de OSTEBA se utilizaron para evaluar la validez externa y el nivel de evidencia de cada artículo en términos de rigor metodológico.
OBJETIVO	Identificar, recuperar, analizar críticamente y sintetizar la literatura disponible acerca de la prevalencia de microorganismos periodontales en el líquido sinovial de pacientes con AR.
TIPO DE ESTUDIO	Revisión sistemática.
RESULTADO	14 publicaciones describieron la presencia de microorganismos periodontales en líquido sinovial de pacientes con EP y AR. 6 publicaciones realizaron detección de microorganismos periodontales en muestras de líquido sinovial, identificando en todas a <i>Pg</i> .
CONCLUSIÓN	Los estudios incluidos evidenciaron la presencia de microorganismos periodontales en el líquido sinovial en sujetos con EP y AR, asociando la prevalencia de <i>Pg</i> con el aumento de los niveles de anticuerpos anti-CCP, lo que podría exacerbar los procesos inflamatorios y productos reacciones autoinmunes en AR.

AUTORES Y AÑO	De Smit et al. 2018 (32)
MUESTRA	Muestra n= 72 AR n= 151 no AR n= 88 sin AR y EP
MÉTODO	Pacientes con AR que cumplen los criterios de clasificación ACR / EULAR 2010 fueron reclutados en el departamento de Reumatología del Hospital General Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia. Los pacientes sin AR (no AR) fueron reclutados del departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial del mismo hospital. En ambos grupos, los pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular fueron excluidos. La periodontitis se definió como el área de superficie inflamada periodontal (PISA) > 130 mm ² (Leira et al. 2017). RF y ACPA se determinaron por ELISA en suero (IgM RF, IgA RF, IgG ACPA, IgA ACPA) y GCF (IgA RF, IgA ACPA). El total de IgG e IgA se determinaron en GCF. La seropositividad de IgA ACPA y la positividad de IgA RF e IgA ACPA en GCF se definieron como > media +2 DE de controles sanos (pacientes sin AR, nunca fumadores, sin periodontitis, n = 88).
OBJETIVO	Evaluar la presencia de IgA RF e IgA ACPA en el líquido gingivocrevicular (GCF), es decir, el exudado inflamatorio periodontal en pacientes con y sin Artritis Reumatoide. Dado que el isotipo IgA es específico para la inmunidad de la mucosa.
TIPO DE ESTUDIO	Estudio observacional analítico de casos y controles.
RESULTADO	En pacientes sin AR (n = 151), el área de superficie inflamada periodontal se correlacionó con IgG e IgA totales en líquido gingivocrevicular (GCF) (p <0,0001). IgA FR e IgA ACPA estuvieron presentes en GCF y se correlacionaron con IgA total en GCF (p <0.05 y p <0.01 respectivamente). A diferencia de los pacientes con AR (n = 72), IgA FR e IgA ACPA en GCF de pacientes sin AR no se correlacionaron con IgA FR e IgA ACPA en suero. En pacientes sin AR, la positividad de IgA ACPA en GCF fue más frecuente en los fumadores (18%) que en los que nunca fumaron (9.8%); lo mismo para la presencia o ausencia de periodontitis (18% y 9.3% de positividad de IgA ACPA, respectivamente). En pacientes sin AR, PISA se correlacionó con IgA ACPA en suero (p <0.01) y GCF (p = 0.05).
CONCLUSIÓN	Los autoanticuerpos asociados a la AR están presentes en el GCF de pacientes con y sin AR. A diferencia de los pacientes con AR, en quienes esta presencia probablemente se deba a una fuga del suero, la presencia de autoanticuerpos asociados con AR en el GCF de pacientes sin AR es presumiblemente el resultado de la formación local de estos autoanticuerpos, debido a periodontitis.

AUTORES Y AÑO	Rahajoe et al. 2019 (33)
MUESTRA	Se presenta una revisión sistemática de la literatura basada en AR y la EP, ambas comparten varias características patológicas, incluida la destrucción de huesos y tejidos blandos y altos niveles de proteínas inflamatorias circulantes. Los estudios relacionados con las citocinas en el exudado inflamatorio periodontal (líquido gingivocrevicular, GCF) de pacientes con AR podrían dar una idea de la asociación entre periodontitis y AR. Resumen poblacional n= 231 AR n= 164 AR - si EP n= 82 controles sanos - no EP n= 216 controles - si EP n= 216 controles - si EP n= 94 AR + citocinas en GCF
MÉTODO	Las búsquedas en MedLine / PubMed con diferentes combinaciones de palabras clave “artritis reumatoide o AR” y “líquido crevicular o GCF” hasta junio de 2019 revelaron 64 artículos. 10 estudios observacionales transversales y 9 estudios de tratamiento cumplieron los criterios de inclusión. Para permitir la comparación de los diversos estudios, cuando fue apropiado, solo se consideraron grupos de pacientes con o sin periodontitis crónica y con o sin AR. Cuando estuvo disponible, se utilizaron concentraciones en lugar de cantidades de citocinas para la comparación entre los grupos de estudio.
OBJETIVO	Revisar la literatura sobre las citocinas en el GCF de pacientes con AR, incluido el efecto del tratamiento antirreumático con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológica (FARME) y el tratamiento periodontal en estas citocinas.
TIPO DE ESTUDIO	Revisión Sistemática.
RESULTADO	Los pacientes con artritis reumatoide han aumentado los niveles circulantes y GCF de citocinas y proteínas proinflamatorias, a pesar del tratamiento antirreumático con biológicos. La presencia de periodontitis estuvo acompañada por niveles más altos de citocinas y proteínas. El tratamiento de la periodontitis resultó en una disminución de estos niveles.
CONCLUSIÓN	El análisis del GCF de pacientes con AR revela que la relación entre periodontitis y AR es bidireccional, probablemente causada por una carga inflamatoria inespecífica. Los datos para una relación específica apenas están presentes en el GCF.

AUTORES Y AÑO	Kaczyński et al. 2018 (34)
MUESTRA	Se presenta una revisión sistemática de la literatura basada en AR y la EP. Resumen poblacional n= 18564 AR n= 143222 controles n= 174 AR+ tratamiento de EP n= 107 AR sin tratamiento de EP n= 434 AR + tratamiento antibiótico n= 356 AR sin tratamiento antibiótico
MÉTODO	En muchos estudios epidemiológicos se informó una fuerte asociación entre la AR y la EP (independientemente de la edad, el sexo, el origen étnico o el tabaquismo). El primer estudio, realizado por Arkema et al. incluye 81,132 mujeres del Estudio de Salud de Enfermeras cohorte prospectiva. En los modelos con ajuste multivariable, no se mostró un aumento significativo del riesgo de desarrollar AR entre aquellos con antecedentes de cirugía periodontal (RR = 1,24; IC del 95% (0,83, 1,83)) ni con antecedentes de pérdida de dientes (RR = 1,18; IC del 95% (0,47, 2,95)). Sin embargo, el historial dental se basó en autoinformes. Se les preguntó a los pacientes solo sobre cirugía periodontal y pérdida de dientes, no periodontitis y los datos dentales no se validaron. Además, el grupo de AR no era estándar (la edad promedio de diagnóstico en los casos de AR fue de 64,6 años), debido a la exclusión de los casos de AR que se habían diagnosticado a edades más tempranas que después del inicio del estudio. El primer estudio de cohorte basado en la población a nivel nacional fue realizado por Chou et al. Se compararon 3 cohortes de la Base de Datos de Investigación del Seguro de Salud Nacional de Taiwán: 628,628 pacientes con enfermedad periodontal, 168,842 individuos seleccionados al azar sin ninguna enfermedad periodontal y 96,542 pacientes que tuvieron una visita ambulatoria con un diagnóstico de EP y recibieron escalado dental al mismo tiempo. Se obtuvo un diagnóstico de enfermedad periodontal y AR de las visitas ambulatorias a los códigos ICD. La cohorte PD tenía un mayor riesgo de AR que la cohorte no PD sin o con escalado dental de rutina (HR, 1.91 y 1.35; IC 95%, 1.57–2.30 y 1.09–1.67, respectivamente). Desafortunadamente, no se recopilaron los datos sobre el tabaquismo, importante factor de confusión en ambas enfermedades. El último estudio de cohorte, por Grasso et al, evaluó un grupo de veteranos que tuvieron al menos 4 visitas en una de las clínicas dentales por cualquier problema dental: más de 25 millones de pacientes. 433,674 de ellos tenían enfermedad periodontal y 21,442 tenían AR. Los autores concluyeron que el odds ratio entre la enfermedad periodontal y la artritis reumatoide es 1.42 (IC 95%, 1.37–1.46). A pesar de una gran población de estudio, el estudio tiene algunas limitaciones: alrededor del 90% de los pacientes en la base de datos son hombres. Además, la RA no fue diagnosticada con criterios ACR estándar.
OBJETIVO	Revisar el conocimiento actual sobre el vínculo entre ambas enfermedades, enfocándolas en sus implicaciones clínicas. Además, responder la pregunta: ¿El tratamiento periodontal se convertirá en parte de la terapia estándar para la artritis reumatoide?
TIPO DE ESTUDIO	Revisión sistémica y meta-análisis.
RESULTADO	Las personas con periodontitis crónica tienen un mayor riesgo de desarrollar artritis reumatoide, así como los pacientes con artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de periodontitis crónica y formas más graves de periodontitis.
CONCLUSIÓN	Los pacientes con periodontitis más grave sufren de artritis reumatoide más activa. También se realizaron intentos de intervención, que demostraron que la eliminación de la infección periodontal y la inflamación pueden afectar la gravedad de la artritis reumatoide.

AUTORES Y AÑO	Beyer et al. 2018 (35)
MUESTRA	Pacientes con AR crónica establecida (N = 78) fueron examinados periodon-talmente y sus muestras de placa subgingival fueron recolectadas; sus da-tos clínicos y de laboratorio sobre el estado de la AR y la medicación se obtu-vieron de los registros médicos. Los criterios de inclusión fueron RA crónica establecida, etnia caucá-sica y ≥ 35 años de edad. Los criterios de exclusión fueron diabetes, malignidad, embarazo, lactancia y uso de antibióticos dentro de los 3 meses previos al estudio. Las características demográficas y de com-portamiento se recopilaron mediante cuestionarios.
MÉTODO	Se realizaron mediciones duplicadas de la (DP), la (GR) y la (GH), se-paradas por una hora (n =9). PD se definió como la distancia desde el (FGM) hasta la base del probable surco gingival. La GR se midió como la distancia entre la (CEJ) y la FGM si la FGM se encontraba apical a la CEJ. El nivel de CAL se midió indirectamente calculando PD más GR o PD menos GH dependiendo de la localización de la MGF. El porcentaje de precisión y reproducibilidad intraexaminador para cada una de las mediciones duplicadas se calculó por separado para cada sitio. Todos los pacientes con AR se sometieron a un examen periodontal completo que incluyó el registro de EP, CAL, sangrado al sondaje (BoP) y la acumulación de placa dental (PI) evaluada en seis sitios por diente (disto-bucal, bucal, mesio-bucal, mesio-oral, oral, disto-oral) utilizando una sonda periodontal manual con incre-mentos de 2 mm. Se excluyeron los terceros molares (excepto en la posición de los segundos molares). El BoP, registrado como presente o ausente, se evaluó con base en el sangrado gingival dentro de los 30 segundos posteriores al sondeo periodontal de la base del proba-ble surco gingival. Después del examen clínico, se tomaron una serie completa de radiografías intraorales para pacientes con EP ≥ 4 mm. Se tomaron series menores que contenían radiografías de mordida molar / premolar y radiografías periapicales de los dientes frontales superior e inferior para pacientes con EP ≤ 3 mm. Pg en las muestras se cuantificó por duplicado mediante qPCR.
OBJETIVO	Describir el componente bacteriano del micro-bioma subgingival en pacientes con AR y relacionarlo con la actividad de la enfe-rmedad de AR y el estado periodontal.
TIPO DE ESTUDIO	Estudio Transversal.
RESULTADO	La AR activa se diagnosticó en el 58% de los pacientes y la periodon-titis en el 82% (leve: 9%, moderada: 55%, severa: 18%). Pg estuvo presente en el 14% de las muestras. Los diferentes niveles de san-grado gingival, profundidad de sondeo periodontal, estado de la enfermedad de AR, uso de prednisolona y tabaquismo se asociaron con composiciones de microbiomas significativamente diferentes.
CONCLUSIÓN	En pacientes con AR con enfermedad activa, la medicación anti-inflamatoria como parte de la terapia de AR se asoció con oral y un microbioma subgingival más saludable, en comparación con los pacientes con AR en remisión, especialmente aquellos en remisión que eran fumadores actuales. Los pacientes con AR en remisión con tabaquismo actual pueden beneficiarse particularmente de un programa de tratamiento perio-dontal sistemático. El papel potencial de los tipos de comunidad mi-crobiana en la estratificación de pacientes y la terapia personalizada debe evaluarse en estudios longitudinales.

AUTORES Y AÑO	Ayala-Herrera et al. 2018 (38)
MUESTRA	n= 394 total n= 89 Control n= 73 EP n= 104 AR n= 128 EP/AR
MÉTODO	<p>En el estudio participaron 394 sujetos divididos en cuatro grupos, RA, PE, RA y PE y sujetos sanos. La EP se diagnosticó mediante el uso de índices de pérdida de inserción clínica (CAL) y profundidad de sondeo (PD). La presencia de Pg y sus genotipos se identificó por PCR en biopelícula subgingival.</p> <p>El diagnóstico de EP fue realizado por un examinador. Se examinaron los parámetros periodontales clínicos en todos los pacientes: se evaluaron los índices de profundidad de sondeo (EP) (CAL) utilizando una sonda periodontal de Carolina del Norte (Hu Friedy, Chicago, IL, EE. UU.) graduada en milímetros (0-15 mm). La sonda se insertó paralelamente al eje longitudinal de los dientes y cruzó la superficie de cada diente circunferencialmente. El índice CAL se midió a partir de la unión epitelial a la unión cemento-esmalte. El diagnóstico generalizado de EP se determinó en función de la cantidad de CAL y se designa como moderado (3 o 4 mm) en más del 30% de los dientes involucrados. Se excluyeron todos los pacientes que habían recibido tratamiento periodontal previo y terapia con antibióticos en los últimos tres meses; la muestra de placa subgingival se tomó después de limpiar la corona de los dientes. La presencia de Pg se detectó por PCR, se analizaron, adicionalmente, para diferenciar sus genotipos fimA usando los seis conjuntos de cebadores específicos de genotipo fimA.</p>
OBJETIVO	Determinar y presentar la distribución de los genotipos de pg fimA en pacientes afectados (AR) y (EP).
TIPO DE ESTUDIO	Estudio observacional analítico de casos y controles.
RESULTADO	Porphyromonas gingivalis fue más frecuente en pacientes con AR (82,69%), y el genotipo fimA II fue el más frecuente en todos los grupos, especialmente en EP/AR (76,71%). Hubo diferencia estadística ($p < .05$) con respecto a la frecuencia de genotipos de Pg como fimA Ib, II y III.
CONCLUSIÓN	La distribución de los genotipos de Pg fimA II fue diferente entre los grupos, podría jugar un papel crítico en la presencia de EP en pacientes con AR.

AUTORES Y AÑO	Lu et al. 2018 (47)
MUESTRA	n= 21 EP (33–62 años, promedio 48,67 años; 11 hombres y 10 mujeres) que habían sido remitidos al Hospital Afiliado de Estomatología, Universidad Médica de Nanjing, Nanjing, China, desde julio de 2014 hasta mayo de 2015. Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes con periodontitis crónica moderada a grave con profundidad de sondaje (DP) de 5.0 mm, pérdida de inserción clínica (CAL) de 3.0 mm y resorción ósea alveolar superior a 1/3 de la raíz en más del 30% de los dientes; 2) no hay enfermedades sistémicas, como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y enfermedades del sistema inmunitario; 3) sin tratamiento periodontal previo; 4) ningún uso de ningún agente inmunosupresor, antibiótico o antiinflamatorio en los últimos 6 meses; y 5) sin antecedentes de tabaquismo.
MÉTODO	Los macrófagos derivados de THP-1 se pretrataron con 1x10 ⁸ unidades formadoras de colonias / ml de <i>Pg</i> ATCC 33277 o 21 aislamientos clínicos de pacientes con periodontitis crónica moderada a grave (24 horas), se lavaron (2 horas) y se trataron con <i>Pg</i> ATCC 33277 o los mismos aislados clínicos nuevamente (24 horas). Los niveles de citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-1 β y citocinas antiinflamatorias IL-10 en sobrenadantes se detectaron mediante ELISA. Además, para identificar los posibles mecanismos para los cambios en la secreción de citocinas, se exploraron en estas células las expresiones del receptor 2 tipo Toll (TLR2) y TLR4 mediante citometría de flujo. Antes del muestreo, los parámetros periodontales clínicos incluidos el índice de placa (PLI), el índice gingival (GI), PD y CAL, se eligieron dientes con DP de 5,0 mm y sangrado al sondaje (+) en cada paciente. Se eliminaron suavemente el cálculo y la placa supragingivales y se tomaron muestras de placa subgingival de bolsillos profundos con punta de papel endodóncico estéril como lo describe Gonçalves.
OBJETIVO	Observar los roles y posibles mecanismos de tolerancia inducidos por <i>Pg</i> , determinando sus factores de virulencia asociados con la periodontitis, como un potente inductor de citocinas pro y antiinflamatorias.
TIPO DE ESTUDIO	Estudio de cohorte.
RESULTADO	Después de un desafío repetido con <i>Pg</i> ATCC 33277 o aislados clínicos, la producción de TNF- α e IL-1 β en macrófagos disminuyó significativamente en comparación con la siguiente estimulación única ($p < 0.05$), mientras que solo se detectaron niveles comparables de IL-10 en <i>Pg</i> ATCC 33277 o células clínicas aisladas con tolerización ($p > 0.05$). Además, hubo una variabilidad entre trenes en la capacidad de inducir la producción de IL-1 β e IL-10 después de la estimulación repetida de <i>P. gingivalis</i> . Sin embargo, no se detectaron cambios significativos en TLR2 o TLR4 en macrófagos que fueron tratados repetidamente con <i>P. gingivalis</i> ATCC 33277 o aislados clínicos en comparación con aquellos estimulados con <i>Pg</i> solo una vez ($p > 0.05$).
CONCLUSIÓN	La estimulación repetida de <i>Pg</i> desencadenó la tolerancia, lo que podría contribuir a limitar la inflamación periodontal. Sin embargo, la tolerancia inducida por <i>Pg</i> podría desarrollarse independientemente de TLR2 y TLR4 y estar relacionada con moléculas en otras vías de señalización.

Porphyromonas gingivalis (**Pg**), *Tannerella forsythia* (**Tf**), inmunohistoquímica (**IHC**), polimorfismos de nucleótidos (**SNP**), profundidad de sondaje (**DP**), recesión gingival (**GR**), altura gingival (**GH**), margen gingival libre (**FGM**), unión cemento-esmalte (**CEJ**), nivel de apego clínico (**CAL**), análisis de varianza de medidas repetidas (**ANOVA**), coeficiente de correlación intraclase (**ICC**), secuencia de nucleótidos (**ATA/ATA**), artritis reumatoide (**AR**), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (**FARME**), sangrado al sondaje (**BoP**), acumulación de placa dental (**PI**), reacción de cadena de polimerasa (**PCR**), Inmunoglobulina A (**IgA**), inmunoglobulina G (**IgG**), *Treponema denticola* (**Td**), *Prevotella intermedia* (**Pi**), resina compuesta nanofillizada (**NCR**), cementos de ionómero de vidrio modificado con resina (**RMGI**), lesiones cervicales no cariosas (**NCCL**), enfermedad periodontal (**EP**), autoanticuerpos específicos para proteínas citrulinadas (**ACPA**), epítipo compartido (**SE**), epítipos citrulinados en proteínas bacterianas (**P.PAD**), anticuerpos anticitrulinado (**anti-CCP**), líquido gingivocrevicular (**GCF**), receptores tipo toll 2 (**TLR2**), receptores tipo toll 4 (**TLR4**), complejo mayor de histocompatibilidad (**HMC**), American College of Rheumatology (**ACR**), recuento de 28 articulaciones sensibles (**TJC28**), recuento de 28 articulaciones inflamadas (**SJC28**), puntuación de la actividad de la enfermedad de 28 articulaciones con velocidad de sedimentación globular (**DAS28-ESR**), escala analógica visual de la estimación global de pacientes para la AR (**pVAS**), puntuación aguda total modificada (**mTSS**), progresión radiográfica rápida (**RRP**), resonancia magnética (**MRI**), proteína C reactiva (**CRP**), Metaloproteinasas de matriz 3 (**MMP3**), IgM-RF (**RF**), glóbulos blancos (**WBC**), glóbulos rojos (**RBC**), hemoglobina (**Hb**), factor de necrosis tumoral sérica α (**TNF- α**), interleucina 6 (**IL-6**), controles normales (**NL**), Lipopolisacáridos de *Escherichia coli* (**E. coli-lps**), Lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis* (**Pg-LPS**), peptidoglicano polisacárido de *Streptococcus pyogenes* (**PG-PS de S. pyogenes**), conector injerto de tejido (**CTG**), investigaciones epidemiológicas en artritis reumatoide (**EIRA**), epítipo compartido (**SE**), Proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo II (**PTPN22**), European League Against Rheumatism (**EULAR**), factor reumatoide (**FR**), ácido desoxirribonucleico (**ADN**), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (**Aa**), Sistema Internacional para la Detección y Evaluación de Caries (**ICDAS**), Fragmentos de unión al antígeno (**Fab**).

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Los nuevos mecanismos fisiopatológicos implican el uso de fimbrias largas o fimbrietas principales, que comprenden proteínas de la subunidad FimA. Estas son apéndices que crecen por fuera de la membrana bacteriana de *Porphyromonas gingivalis* para invadir a la célula huésped, como los fibroblastos gingivales humanos (HGF), formando así biopelículas.

Porphyromonas gingivalis también produce aumento de la actividad de la tirosina quinasa Ptk1 y la señalización dependiente de la fosforilación de la proteína tirosina resultante. Ambas convergen en las adhesinas fimbriales FimA y Mfal. (8, 11, 37, 38) produciendo una adhesión, formación de biopelículas, invasión de células epiteliales y degradación de las citoquinas que reducen la nososimbiosis (8, 39).

Ptk1 puede jugar un papel importante en la AR al activar los receptores B1 y B2 que se expresan en los osteoblastos y fibroblastos (8, 40, 41). La activación de estos receptores aumenta la resorción ósea, mediada por la formación incrementada de prostaglandina E2 (PGE2) en ambos tipos de células, y la expresión mejorada del activador del receptor del factor nuclear κ B ligando (RANKL) en osteoblastos. Lo anterior estimula la liberación de cininas por los cininógenos, facilitado por los componentes del sistema calicreina-cinina y vinculándose a la superficie celular de *Pg* (37, 42).

Porphyromonas gingivalis expresa moléculas de la superficie celular que activan el complejo Toll-like receptor 2-4 (TLR2 –TLR4) y secreta enzimas (HRgpA y RgpB) que actúan sobre el componente del complemento C5 para generar altas concentraciones locales de C5a (activado), cuyo ligando es el receptor 1 (C5aR1). De este modo, dicho microorganismo puede coactivar C5aR1 y TLR2 en las células fagocíticas como los neutrófilos y macrófagos (43 - 45). En los macrófagos que logran fagocitar *Porphyromonas gingivalis*, la vía señalización fosfatidilinositol- 3-kinasa (PI3K) suprime la maduración fagolisosomal, con lo cual se evita la destrucción del patógeno (8,14, 46).

Porphyromonas gingivalis puede desarrollar tolerancia inmunológica, independientemente de la activación de TLR2 y TLR4. Dicha tolerancia está relacionada con las moléculas en las vías de señalización llamadas “downstream” (47). Otra forma de supervivencia de *Porphyromonas gingivalis* se da en condiciones en las cuales existen bajas concentraciones de hierro en los tejidos, expresando una proteína de tipo hemóforo (HusA), para mediar en la captación de porfirina esencial y apoyar la supervivencia de patógenos dentro de las células epiteliales. De este modo, la interacción permite que HusA se una a una variedad de porfirinas abióticas y sin metales con mayor afinidad que las hemo, permitiendo así mayor tiempo de supervivencia para la formación de PPDA y desarrollo de AR (3, 4, 41).

Un nuevo modelo de disbiosis oral/periodontitis impulsada por *Porphyromonas gingivalis* implica la fosfolipasa A2 grupo IIA (PLA2-IIA), una enzima lipolítica altamente catiónica que muestra una potente actividad antimicrobiana debido a su alta afinidad por la fosfatidiletanolamina y el fosfatidilglicerol, este último se encuentra incrementado en la membrana bacteriana. La PLA2-IIA induce una respuesta inflamatoria por la activación de neutrófilos, macrófagos y plaquetas a través de un receptor de tipo M (familia de lectinas de tipo C), aumentando la expresión de prostaglandina E2, así como la producción de ácidos grasos, fosfolípidos y la liberación de ADN mitocondrial a través de su enzima(7).

Otro mecanismo es la alteración de la galactosilación y la fucosilación del dominio Fc de ACPA, así como la excesiva glicosilación de Fab (fragmento de unión al antígeno). Estos son hallazgos comunes en pacientes con AR y en pacientes que están pasando del estado de artralgia a artritis inflamatoria y AR clasificada (48). Dichos procesos, probablemente, tienen funciones importantes en la selección y/o patogenicidad de autoanticuerpos.

En particular, los estudios han sugerido que interleuquina 23 (IL-23) y Linfocito T helper 17 (Th17) regulan la actividad de la β -galactósido α 2,6-sialiltransferasa 1 en las células B, lo cual controla el grado de glicosilación de las moléculas de inmunoglobulina y su potencial efecto patógeno. Además los cambios inducidos por estas citoquinas modulan la enfermedad con disminución de los autoanticuerpos secretados durante la transición clínica a la artritis (36, 49).

La patogenia de la periodontitis inducida por *Porphyromonas gingivalis* está implicada en el desarrollo de la AR, mediante la destrucción de los huesos y el cartílago de las articulaciones y el aumento de la expresión de citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, el mecanismo preciso mediante el cual *Porphyromonas gingivalis* exacerba la AR sigue sin estar claro. Se podría especular que las fimbrias *Porphyromonas gingivalis* desempeñan un papel importante en el desarrollo de la periodontitis y la subsiguiente progresión de la AR. Estudios clínicos previos mostraron que los pacientes con AR a menudo tienen perio-

dontitis y a la inversa, los pacientes con periodontitis son más propensos a desarrollar AR (29, 32, 34, 38).

La artritis reumatoide se asocia con niveles aumentados de proteína citrulinada, los cuales se generan por las peptidilarginina deiminasa (PAD) que convierten los residuos de arginina en residuos de citrulina. Pacientes con AR, con anticuerpos contra la proteína citrulinada, muestran una tasa relativamente alta de pérdida de hueso alveolar. Si bien existen diferencias en la secuencia entre la PPAD y la PAD humana, la PPAD puede inducir proteínas citrulinadas como la fibrina, el fibrinógeno, la α -enolasa y la vimentina en pacientes con AR (11, 12, 22).

Es importante tener en cuenta que *Porphyromonas gingivalis* no es el único periodontopatógeno que tiene la capacidad de aumentar la cantidad de anti-CCP; también puede ser producido por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*). Diferentes estudios han observado su papel en la fisiopatología de la AR, con lo cual han concluido que la infección periodontal por *Aa*, también, es un factor de riesgo para el desarrollo y mayor agresividad de la AR (50, 51).

La inhibición farmacológica de C5aR1 y/o TLR2 bloquea la disbiosis inducida por *Porphyromonas gingivalis* y la periodontitis en ratones (45, 52). Recientemente surgieron varios enfoques para manipular las comunidades microbianas de biopelículas, incluida la modulación del pH. La estrategia más simple que ha encontrado aplicabilidad clínica involucra el uso de arginina como un agente tipo prebiótico (7, 28, 31, 41).

Además, la preincubación con FimA llevó a una reducción significativa en la gravedad de la enfermedad oral y la artritis. Asimismo, FimA atenuó la unión y la agregación de *Porphyromonas gingivalis* a fibroblastos sinoviales en AR. Los fibroblastos sinoviales en las articulaciones artríticas liberan citocinas proinflamatorias y promueven la erosión del cartílago al secretar metaloproteinasas de matriz (MMP). Por lo tanto, los estudios derivan en la hipótesis que sugiere que *Porphyromonas gingivalis* podría estar involucrada en la inflamación artrítica después de una migración directa a la articulación inflamada (11, 13, 38, 39).

A modo de conclusión, se puede afirmar que existe una alta asociación entre la patogenia de ambas enfermedades. En esta, microorganismos ligados a la EP, como *Porphyromonas gingivalis*, tienen la capacidad de aumentar la citrulinación, galactosilación, fucosilación, así como la excesiva glicosilación de Fab, y, por lo tanto, la agresividad de la AR. Los nuevos mecanismos fisiopatológicos investigados implican el uso de fimbriinas principales que comprenden proteínas de la subunidad FimA. No obstante, el mecanismo preciso mediante el cual *Porphyromonas gingivalis* exacerba la AR sigue sin estar claro.

Agradecimientos

A Alonso Cortina, coautor de este artículo, y a Diego Antonio Serna, por su dedicación y apoyo. Gracias por la confianza ofrecida en nuestra formación como residentes del postgrado de Medicina Interna.

Contribuciones de los autores

Vergara Serpa Oscar Vicente: investigador principal, contribución en el diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos/hallazgos; escritura del primer y segundo borrador del artículo, revisión crítica del manuscrito y aportes al mismo. Cortina Gutiérrez Alonso: investigador principal, concepción, contribución en el diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos/hallazgos; escritura del primer borrador del artículo, revisión crítica del manuscrito y aportes al mismo. Serna Otero Diego Antonio: investigador principal, concepción, contribución en el diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos/hallazgos; escritura del segundo borrador del artículo, revisión crítica del manuscrito y aportes al mismo. Reyes Jaraba Carlos Andres: investigador secundario, contribución en el diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos/hallazgos y aportes al mismo. Zuluaga Salazar José Fernando: investigador secundario, contribución en el análisis, interpretación de los datos/hallazgos y aportes al mismo.

Conflictos de interés

Los autores declararon no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Romero–Castro NS, Castro–Alarcón N, Reyes–Fernández S, Flores–Alfaro E, Serna–Radilla VO, Parra–Rojas I. Periodontal Disease Distribution, Risk Factors, and Importance of Primary Healthcare in the Clinical Parameters Improvement. *Int. J. Odontostomat.* 2020; 14(2): 183–190. <http://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000200183>
2. Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *J Dent Res.* 2019; 98(2): 148–156. <http://doi.org/10.1177/0022034518805739>
3. Minty M, Canceil T, Serino M, Burcelin R, Tercé F, Blasco-Baque V. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019; 20(4): 449–459. <http://doi.org/10.1007/s11154-019-09526-8>
4. de Molon RS, Rossa C Jr, Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(18): 4541. <http://doi.org/10.3390/ijms20184541>
5. Pineda Bombino L, Toledo Pimentel BF, Veitia Cabarrocas F. Enfermedad periodontal inflamatoria crónica y enfermedades cardiovasculares. 2020; 24(2): 337–359. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30432020000200337&lng=es&nrm=iso&tlng=es

6. Pardo Romero FF, Hernández LJ. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. *Rev. Salud Pública*. 2020; 20(2): 258–264. <http://doi.org/10.15446/rsap.v20n2.64654>
7. Aliko A, Kamińska M, Bergum B, Gawron K, Benedyk M, Lamont RJ, *et al*. Impact of Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase on bacterial biofilm formation, epithelial cell invasion, and epithelial cell transcriptional landscape. *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 1–9. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-32603-y>
8. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature Reviews Microbiology*. 2018; 16(12): 745–59. <http://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>
9. Gao JL, Kwan AH, Yamine A, Zhou X, Trehella J, Hugrass BM, *et al*. Structural properties of a haemophore facilitate targeted elimination of the pathogen Porphyromonas gingivalis. *Nat Commun*. 2018; 9(1): 1–13. <http://doi.org/10.1038/s41467-018-06470-0>
10. Puth S, Hong SH, Na HS, Lee HH, Lee YS, Kim SY, *et al*. A built-in adjuvant-engineered mucosal vaccine against dysbiotic periodontal diseases. *Mucosal immunology*. 2019; 12(2): 565–579. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0104-6>
11. Jeong SH, Nam Y, Jung H, Kim J, Rim YA, Park N, *et al*. Interrupting oral infection of Porphyromonas gingivalis with anti-FimA antibody attenuates bacterial dissemination to the arthritic joint and improves experimental arthritis. *Exp Mol Med*. 2018; 50(3): e460. <http://doi.org/10.1038/emm.2017.301>
12. Rajakaruna GA, Negi M, Uchida K, Sekine M, Furukawa A, Ito T, *et al*. Localization and density of Porphyromonas gingivalis and Tannerella forsythia in gingival and subgingival granulation tissues affected by chronic or aggressive periodontitis. *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27766-7>
13. Al-Attar A, Alimova Y, Kirakodu S, Kozal A, Novak MJ, Stromberg AJ, *et al*. Activation of Notch-1 in oral epithelial cells by P. gingivalis triggers the expression of the antimicrobial protein PLA 2-IIA. *Mucosal immunology*. 2018; 11(4): 1047–1059. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0014-7>
14. Geng Y, Li L, Wang X, He F, Zhou Y, Yang M, *et al*. Interleukin-10 polymorphisms affect the key periodontal pathogens in Chinese periodontitis patients. *Scientific reports*. 2018; 8(1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26236-4>
15. Fletcher HM. Porphyromonas gingivalis: the gift of community involvement. *Molecular Oral Microbiology*. 2018; 33(2): 111–112. <https://doi.org/10.1111/omi.12218>
16. Vermilyea DM, Ottenberg GK, Davey ME. Citrullination mediated by PPAD constrains biofilm formation in P. gingivalis strain 381. *NPJ Biofilms and Microbiomes*. 2019; 5(1): 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0081-x>

17. Moreno Huertas ZJ, Jiménez Arbeláez J, Amaya Sánchez S, Cruz Olivo EA, Soto Franco JE. The role of Porphyromonas gingivalis in the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Review of the literature. *Acta Odont Col.* 2018; 8(1): 9–26. <https://doi.org/10.15446/aoc.v8n1.70349>
18. Cardiel Ríos M, Pons Bonals A. Importancia del manejo interdisciplinario del paciente con enfermedad periodontal y/o artritis reumatoide. *Revista Estomatológica Herediana.* 2018; 28(2): 125–134. <https://doi.org/10.20453/reh.v28i2.3328>
19. González Chávez SA, Pacheco Tena C, Campos Torres RM, Quiñonez Flores CM, Reyes Cordero G, Caraveo Frescas TdJ. Alteraciones temporomandibulares y odontológicas en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatología Clínica.* 2018; 16(4): 262–271. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.005>
20. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018; 6(15). <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
21. Terato K, Waritani T, Fukai R, Shionoya H, Itoh H, Katayama K. Contribution of bacterial pathogens to evoking serological disease markers and aggravating disease activity in rheumatoid arthritis. *Plos One.* 2018; 13(2): e0190588. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190588>
22. Ho MH, Lamont RJ, Chazin WJ, Chen H, Young DF, Kumar P, et al. Characterization and development of SAPP as a specific peptidic inhibitor that targets Porphyromonas gingivalis. *Molecular Oral Microbiology.* 2018; 33(6): 430–439. <https://doi.org/10.1111/omi.12246>
23. Frias–Lopez J, Duran–Pinedo AE. The Function of the Oral Microbiome in Health and Disease. In: Sahingur S. (eds) *Emerging Therapies in Periodontics.* Switzerland: Springer, Cham; 2020: 141–173. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42990-4_10
24. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biom J.* 2019; 42(1): 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>
25. Willmann C, Mata X, Hanghoej K, Tonasso L, Tisseyre L, Jeziorski C, et al. Oral health status in historic population: Macroscopic and metagenomic evidence. *Plos One.* 2018; 13(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196482>
26. Meng Q, Qiu B. Exosomal MicroRNA-320a Derived From Mesenchymal Stem Cells Regulates Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocyte Activation by Suppressing CXCL9 Expression. *Frontiers in Physiology.* 2020; 11: 441. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00441>

27. Pigossi SC, Anovazzi G, Finoti LS, de Medeiros MC, Mayer MP, Junior CR, *et al.* Functionality of the Interleukin 8 haplotypes in lymphocytes and macrophages in response to gram-negative periodontopathogens. *Gene*. 2019; 689: 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.12.012>
28. Kharlamova N. Investigations of *Porphyromonas gingivalis* as a possible trigger of autoimmunity in the development of rheumatoid arthritis. 2018. Disponible en: <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/46242>
29. Arana P, Salazar D, Amaya S, Medina M, Moreno Correa S, Moreno F, *et al.* Periodontal microorganisms in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Systematic review of the literature–2017. *Revista Colombiana de Reumatología (English Edition)*. 2019; 25(2): 271–286. <https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2018.06.002>
30. Midwood KS, Venables PJ. Biomarker and uses thereof. Oxford University Innovation Ltda. Google Patents; 2018. US: 10088479B2. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US10088479B2/en?q=US:10088479B2>
31. Karkowska Kuleta J, Bartnicka D, Zawrotniak M, Zielinska G, Kierońska A, Bóchenska O, *et al.* The activity of bacterial peptidylarginine deiminase is important during formation of dual-species biofilm by periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* and opportunistic fungus *Candida albicans*. *Pathogens and disease*. 2018; 76(4): fty033. <https://doi.org/10.1093/femspd/fty033>
32. De Smit MJ, Rahajoe PS, Schuurmans GJ, Eelsing E, Kertia N, Vissink A, *et al.* Rheumatoid arthritis (RA)-associated autoantibodies are present in the periodontal exudate of patients with and without RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018; 77: 1253–1254. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.3920>
33. Rahajoe PS, Smit MJ, Kertia N, Westra J, Vissink A. Cytokines in gingivocrevicular fluid of rheumatoid arthritis patients: A review of the literature. *Oral Diseases*. 2019; 25(6): 1423–1434. <https://doi.org/10.1111/odi.13145>
34. Kaczyński T, Wroński J, Głuszko P, Gorska R. Link between rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2018; 72: 69–80. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.5961>
35. Beyer K, Zaura E, Brandt BW, Buijs MJ, Brun JG, Crielaard W, *et al.* Subgingival microbiome of rheumatoid arthritis patients in relation to their disease status and periodontal health. *Plos One*. 2018; 13(9): e0202278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202278>
36. Courbon G, Rinaudo Gaujous M, Blasco Baque V, Auger I, Caire R, Mijola L, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* experimentally induces periodontitis and an anti-CCP2-associated arthritis in the rat. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(5): 594–599. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213697>

37. Du LY, Sun XL, Yu WX, Ren JY, Gu XM, Zhou YM. Research progress in the pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. 2018; 53(10): 703–707. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2018.10.011>
38. Ayala–Herrera JL, Abud–Mendoza C, Gonzalez–Amaro RF, Espinosa–Cristobal LF, Martínez–Martínez RE. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in patients affected by rheumatoid arthritis and periodontitis. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2018; 76(7): 520–524. <https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1469788>
39. Tavares LJ, de Avila ED, Klein MI, Panariello BH, Spolidório DM, Pavarina AC. Antimicrobial photodynamic therapy alone or in combination with antibiotic local administration against biofilms of *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2018; 188: 135–145. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.09.010>
40. Tan J, Patil PC, Luzzio FA, Demuth DR. In vitro and in vivo activity of peptidomimetic compounds that target the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *American Society for Microbiology*. 2018; 62(7): 400–418. <https://doi.org/10.1128/AAC.00400-18>
41. Wu L, Gong T, Zhou X, Zeng J, Huang R, Wu Y, *et al*. Global analysis of lysine succinylome in the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Molecular Oral Microbiology*. 2019; 34(2): 74–83. <https://doi.org/10.1111/omi.12255>
42. Souza PP, Lundberg P, Lundgren I, Magalhães FA, Costa Neto CM, Lerner UH. Activation of Toll-like receptor 2 induces B 1 and B 2 kinin receptors in human gingival fibroblasts and in mouse gingiva. *Scientific Reports*. 2019; 9(1): 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37777-z>
43. Veillard F, Sztukowska M, Nowakowska Z, Mizgalska D, Thøgersen IB, Enghild JJ, *et al*. Proteolytic processing and activation of gingipain zymogens secreted by T9SS of *Porphyromonas gingivalis*. *Biochimie*. 2019; 166: 161–172. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.06.010>
44. Hočevár K, Potempa J, Turk B. Host cell-surface proteins as substrates of gingipains, the main proteases of *Porphyromonas gingivalis*. *Biol Chem*. 2018; 399(12): 1353–1361. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.06.010>
45. Mödinger Y, Rapp A, Pazmandi J, Vikman A, Holzmann K, Haffner Luntzer M, *et al*. C5aR1 interacts with TLR 2 in osteoblasts and stimulates the osteoclast inducing chemokine CXCL 10. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2018; 22(12): 6002–6614. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13873>
46. Inomata M, Horie T, Into T. OmpA-like proteins of *Porphyromonas gingivalis* contribute to serum resistance and prevent Toll-like receptor 4-mediated host cell activation. *Plos One*. 2018; 13(8): e020279. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202791>

47. Lu W, Gu JY, Zhang YY, Gong DJ, Zhu YM, Sun Y. Tolerance induced by *Porphyromonas gingivalis* may occur independently of TLR2 and TLR4. *Plos One*. 2018; 13(7): e0200946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200946>
48. Scherer HU, Huizinga TWJ, Krönke G, Schett G, Toes REM. The B cell response to citrullinated antigens in the development of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018; 14(3): 157–169. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.10>
49. Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, *et al.* Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018; 14(9): 542–557. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0070-0>
50. Reichert S, Jurianz E, Natalie P, Schlumberger W, Dähnrich C, Johannsen N, *et al.* Is periodontitis a prognostic factor in order to indicate antibodies against citrullinated peptides in patients with rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38(2): 227–238. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287408/>
51. Gómez Bañuelos E, Johansson L, König MF, Lundquist A, Paz M, Buhlin K, *et al.* Exposure to *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* before Symptom Onset and the Risk of Evolving to Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020; 9(6): 1906. <http://doi.org/10.3390/jcm9061906>
52. Bröker K, Figge J, Magnusen AF, Manz RA, Köhl J, Karsten CM. A novel role for C5a in B-1 cell homeostasis. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: 258. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00258>