



*REVISIÓN DOCUMENTAL DE LA RELACIÓN DE *Porphyromonas gingivalis* Y LOS
ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO EN LA ARTRITIS
REUMATOIDEA*

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ D.C., MAYO 2022



*REVISIÓN DOCUMENTAL DE LA RELACIÓN DE *Porphyromonas gingivalis* Y LOS
ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO EN LA ARTRITIS
REUMATOIDEA*

ESTUDIANTE

LAURA LIZETH PINILLA TORRES

ASESOR

SUSAN LORENA CASTRO MOLINA, MSc.

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ D.C., MAYO 2022



REVISIÓN DOCUMENTAL DE LA RELACIÓN DE *Porphyromonas gingivalis* Y LOS
ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO EN LA
ARTRITIS REUMATOIDEA

APROBADA: _____

JURADOS: MARTHA LEONOR CASTILLO BOHÓRQUEZ
LUIS EDUARDO VARGAS DIAZ

ASESOR: SUSAN LORENA CASTRO MOLINA

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA
TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ D.C., MAYO 2022

DEDICATORIA

A mi madre Claudia, por ser mi ejemplo a seguir, por su esfuerzo incondicional y por creer en mí; a mi hermano Santiago por ser mi apoyo día a día, a mi abuelita Inés por el amor que siempre me brinda, a mi familia por los consejos y por ser el aliento en los días difíciles, y en especial a mi hija Emma Victoria por llegar a mi vida, ser el mejor motivo para crecer y triunfar y por ser la luz en medio de tanta oscuridad.

Laura Lizeth Pinilla Torres

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios y a la vida por ponerme en el camino a todas aquellas personas que hicieron posible llegar al final de mi carrera profesional, a mi familia por ser incondicionales y creer en mí, a los buenos docentes que se cruzaron en mi vida no solo para hacer de mí una excelente profesional sino también una buena persona, en especial a mi asesora de trabajo de grado Susan Lorena Castro, quien siempre me ha apoyado y guiado, poniendo toda su dedicación y esfuerzo para hacer este proyecto posible, a mis amigos por apoyarnos mutuamente y por ser conscientes del papel que desempeñamos en la sociedad.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
1. Planteamiento del problema.....	9
2. Objetivos	10
2.1 Objetivo General	10
2.3 Objetivos Específicos.....	10
3. Justificación	11
4. Antecedentes	11
5. Marco Teórico	22
5.1 Porhyromonas gingivalis:	22
5.1.1 Factores de Virulencia	23
5.2 Enfermedad periodontal:	24
5.3 Anticuerpos Anti-Proteínas Citrulinadas (ANTI-CCP).	25
5.4 Artritis Reumatoide	27
5.4.1 Factores de Riesgo	29
6. Diseño metodológico.....	31
6.1 Tipo de investigación:	31
6.2 Alcance de la investigación	31
6.3 Población	32
6.4 Muestra	32
6.5 Variables	32
6.5.1 Variable dependiente	32
6.5.2 Variable independiente	32
7. Metodología	33
7.1 Revisión bibliográfica	33
7.2 Selección de material bibliográfico	33
8. Resultados	34
9. Discusión	41
10. Conclusiones	45
11. Referencias.....	46



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA.

REVISIÓN DOCUMENTAL DE LA RELACIÓN DE *Porphyromonas gingivalis* Y LOS
ANTICUERPO ANTI-PÉPTIDO CITRULINADO CÍCLICO EN LA ARTRITIS
REUMATOIDEA

RESUMEN

Porphyromonas gingivalis es un anaerobio facultativo, Gram negativo con forma cocobacilar, no posee flagelos por lo que es inmóvil, es uno de los microorganismos que con mayor frecuencia se encuentra implicado en la formación de biofilm dental subgingival, por lo que se asocia principalmente con patologías orales como la periodontitis, esta se caracteriza por producir inflamación gingival, produciendo en los casos más graves, degradación de las encías y pérdida ósea. Uno de los factores de virulencia que se encuentran implicados en el desarrollo crónico de la periodontitis es la presencia de la enzima peptidil arginina deaminasa (PPDA), la cual se considera como homóloga a la peptidil arginina deaminasa humana (PAD), implicada en el desarrollo de anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico (Anti - CCP), estos se desarrollan gracias a la catálisis de la arginina en citrulina por medio de esta enzima lo que conlleva a un cambio postransduccional dando como resultado dicha modificación, esto se produce gracias a la activación de la enzima al haber altos niveles de calcio intracelular cuando hay apoptosis o daño celular como en el caso de la artritis reumatoide (AR) por lo que estos anticuerpos se han usado como diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad. En la presente revisión se explicarán las posibles formas en las que la enzima PPDA y *P. gingivalis* son capaces de producir Anti CCP y relacionarse con la AR.

Palabras clave: Anticuerpos, periodontitis, autoinmunidad, inflamación, bacteria, enzima.

Estudiante: Laura Lizeth Pinilla Torres

Docente: Susán Lorena Castro Molina

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca 12 mayo de 2022

INTRODUCCIÓN

Porphyromonas gingivalis es un anaerobio facultativo, Gram negativo con forma cocobacilar, no posee flagelos por lo que es inmóvil, sin embargo, en su membrana externa se pueden encontrar gran cantidad de fimbrias de diversos tipos, endotoxinas y cápsula. Su crecimiento y desarrollo está dado por componentes como el hierro, la vitamina K y productos de degradación de proteínas tras la acción de algunos factores de virulencia, así como también de aminoácidos. Taxonómicamente, en un principio se clasificó dentro del grupo de los *Bacteroides*, debido a sus características morfológicas, tiempo después con ayuda de nuevas técnicas moleculares y bioquímicas se identificó un subgrupo homogéneo inicialmente de tres bacterias, puesto que no son fermentadoras, utilizan la peptona y la tripticasa para elaborar su energía y el nitrógeno es su mayor sustrato; esta nueva clasificación se denominó *Porphyromonas* y tiene alrededor de doce especies. (1-3).

Ahora bien, *Porphyromonas gingivalis*, es uno de los microorganismos que con mayor frecuencia se encuentra implicado en la formación de biofilm dental subgingival, por lo que se asocia principalmente con patologías orales como la periodontitis, esta se caracteriza por producir inflamación gingival, produciendo en los casos más graves, degradación de las encías y pérdida ósea. Esta enfermedad se distribuye a nivel mundial y se transmite por medio de la saliva de personas infectadas, así mismo se han encontrado estudios que relacionan a dicha bacteria con enfermedades vasculares, enfermedad de Alzheimer y autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), esta última gracias a la presencia de enzimas proteolíticas como la peptidilarginina deaminasa tanto en los factores de virulencia de *P. gingivalis* como en la fisiopatología de la AR. (1-3).

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica y de carácter autoinmune, que involucra la inflamación de las cavidades sinoviales de las articulaciones con posterior destrucción articular. Al ser una patología autoinmune implica una condición multifactorial, en los que se involucran factores ambientales y genéticos. Su prevalencia ha sido estimada en la población adulta a nivel mundial, situándose en un 1%. Al igual que otras enfermedades de esta índole, la AR se caracteriza por una alteración en la respuesta inmune

con presencia de inflamación crónica y producción de autoanticuerpos. Sin embargo, su origen permanece aún desconocido, lo que genera el paradigma etiológico de la enfermedad. En la actualidad su estudio se ha centrado en aclarar todos los mecanismos involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad dirigida específicamente a procesos desencadenantes de autoinmunidad como cambios químicos de proteínas después de que han sido sintetizadas, lo que se conoce como modificaciones post-traduccionales (MPTs) de proteínas, formando así autoanticuerpos claves para el proceso de la autoinmunidad de la enfermedad. Una de estas modificaciones, es la causada por la enzima peptidilarginina deiminasa (PAD), quien es la encargada de catalizar el desarrollo de la citrulinación en proteínas como el fibrinógeno o la filagrina, causando un cambio postraduccionales de arginina a citrulina, provocando la formación de Anticuerpos Anti Péptido Citrulinado (4-6).

Así mismo es de gran importancia mencionar la relación que hay entre la AR y la enfermedad periodontal causada por *Porphyromonas gingivalis* como una posible etiología de esta afección, se ha descrito su presencia en la periodontitis de inicio en la edad adulta. La conexión entre este microorganismo y la AR se da a partir de que *Porphyromonas gingivalis* es la única bacteria descrita hasta el momento de producir la enzima peptidil deaminasa (PAD), la cual es la encargada de deaminar la arginina del fibrinógeno y filagrina en citrulina, cabe destacar que este tipo de enzima no es del todo homóloga a la humana, sin embargo estudios han revelado que podrían estar involucradas en el inicio y en el progreso de la AR, debido a que puede facilitar la presentación de autoantígenos, de igual forma ayudar en la expresión de Anti-CCP, al tener la capacidad de deaminar la arginina en la fibrina que se encuentra en la cavidad bucal posterior a la lesión periodontal que causa dicha bacteria por medio del tipo de PAD presente en sus factores de virulencia. (7)

1. Planteamiento del problema

Las enfermedades de la cavidad oral afectan en gran medida a la población mundial, en Colombia estudios realizados han demostrado que el 60% de las personas padecen problemas bucales asociados a placa bacteriana y un 30% sufre complicaciones llegando a una periodontitis crónica (8). Uno de los principales microorganismos implicados en la cronicidad

de estas patologías es *Porphyromonas gingivalis* una bacteria Gram negativa anaerobia facultativa, con múltiples factores de virulencia que ayudan al desencadenamiento de la enfermedad como la presencia de lipopolisacáridos (LPS) los cuales aumentan la producción de citoquinas pro-inflamatorias mediadas por macrófagos en tejido tisular y monocitos en sangre periférica estimulando la síntesis de fibrinógeno (9), de igual manera se ha evidenciado que esta bacteria tiene la capacidad de citrulinar arginina presente en proteínas como la fibrina y filagrina las cuales son expuestas durante las lesiones bucales, por medio de la enzima Peptidilarginina deaminasa (PAD) la cual es homóloga a la producida por los humanos (10), estas características hacen presumir una posible relación entre *Porphyromonas gingivalis* y la producción de Anticuerpos anti peptido citrulinado cíclico, presentes en el desarrollo de la artritis reumatoidea, patología autoinmune e inflamatoria sin una etiología clara hasta el día de hoy.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Revisar la relación existente entre *Porphyromonas gingivalis* y la formación de anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (Anti - CCP) en el desarrollo de artritis reumatoide.

2.3 Objetivos Específicos

-Describir los mecanismos de acción de *Porphyromonas gingivalis* en el desarrollo de la enfermedad periodontal, reportados en la literatura

-Reportar el estado del arte de la respuesta inmunológica de *Porphyromonas gingivalis* y su relación con la formación de los anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos.

-Relacionar la presencia de *Porphyromonas gingivalis* en el desarrollo de artritis reumatoide.

3. Justificación

La presente investigación se realiza con el fin de conocer a *Porphyromonas gingivalis*, las infecciones que causa en los humanos como la periodontitis (8), sus factores de virulencia y los mecanismos de acción que ejerce para cumplir con funciones como la citrulinización de la arginina por medio de la enzima Petidilarginina deaminasa (10), la cual es similar a la enzima presente en los humanos y es la encargada de originar los Anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico, presentes en pacientes con artritis reumatoidea (6). Por lo anterior nace el interés de investigar si la enfermedad periodontal producida por esta bacteria tiene alguna relación con el inicio, desarrollo y progresión de la AR, teniendo en cuenta que este microorganismo posee la capacidad de formar Anti – CCP, por lo que se presume que está implicado en la inmunopatogénia de la AR y se podría considerar como una posible etiología de la enfermedad.

Así mismo es de gran importancia para la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca tener un mayor acercamiento a estudios de enfermedades autoinmunes que conlleven a un mejor entendimiento de las mismas, en este caso por medio de una revisión bibliográfica exhaustiva, para así en un futuro cercano iniciar con investigaciones experimentales como estudios epidemiológicos que pueden ayudar a comprender de mejor manera la posible relación entre *Porphyromonas gingivalis* y la artritis reumatoide y de esta forma contribuir con el avance de la ciencia en Colombia.

4. Antecedentes

Esta revisión bibliográfica se centra en realizar una búsqueda exhaustiva con el fin de encontrar la relación que se ha venido discutiendo durante algunos años por diversos investigadores entre *Porphyromonas gingivalis* y la producción de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (Anti - CCP) en la artritis reumatoidea, debido a que estos anticuerpos son producidos por la enzima peptidilarginina deaminasa (PAD), la cual está presente tanto en *P. gingivalis* y es homóloga

a la del hombre su función consiste en deaminar la arginina presente en proteínas como el fibrinógeno y filagrina en citrulina por medio de modificaciones postraduccionales. Es por esta razón que se cree que la inmunopatogenia de la AR está involucrada con la presencia de esta bacteria y por lo tanto de la periodontitis.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, se analizaron diversos artículos tanto experimentales como de revisión con el fin de dar apoyo a las investigaciones realizadas previamente y se encontró información variada de gran utilidad para este proyecto documental, empezando por la caracterización morfofisiológica del microorganismo estudiado, en este caso *P. gingivalis*.

Porphyromonas gingivalis es una bacteria Gram negativa, anaeróbica, mide aproximadamente 0.5 - 0.8 um x 1 - 3.5 um, es poseedora de una cápsula y en su membrana externa se encuentran gran cantidad de fimbrias y endotoxinas, como lo nombra Ramos D et al, en su artículo de revisión *Porphyromonas gingivalis: patógeno predominante en la periodontitis crónica*, escrito en el año 2011 (1), Ramos en que año menciona que las fimbrias presentes se encuentran dispuestas en la membrana externa de forma peritrica, que están conformadas por fibrina a manera de monómeros y codificadas genéticamente por el gen fimA; de igual manera se pueden clasificar en seis tipos del I al V y el Ib, esta clasificación es de gran importancia ya que la variante II y IV están involucradas en la progresión de la periodontitis, mientras que las I y V se encontraron en personas adultas sin ninguna alteración bucal, así mismo estas fimbrias están implicadas en procesos fisiológicos como la unión a sustratos como el fibrinógeno, en la quimiotaxis y en la inducción de citoquinas que probablemente cause inflamación en el huésped. Ahora bien, en cuanto a las endotoxinas presentes en la membrana celular externa de la bacteria, están involucradas en la liberación de citoquinas como la IL-18 y la IL-1 β , así como de prostaglandinas tipo E, lo que provoca inflamación gingival que está asociada con la destrucción del tejido bucal. Otro aporte de importancia que Ramos menciona en su revisión bibliográfica, es la clasificación taxonómica que ha tenido *P. gingivalis* a través de los años, debido a que inicialmente este microorganismo estuvo presente en el grupo de los bacteroides, a pesar de que sus integrantes eran heterogéneos y sólo estaban unidos por sus características morfológicas, posteriormente con la ayuda de técnicas moleculares y bioquímicas se

establecieron tres especies dentro de las que se encuentra *P. gingivalis* y se renombraron como *Porphyromonas*, se consideran que estas especies son homogéneas al ser no fermentadoras, adquirir por medio de la tripticasa y la peptona la energía necesaria para su supervivencia y usar el nitrógeno como principal sustrato; actualmente se han identificados doce especies.

Así mismo como se nombró anteriormente, Xu W, et al en *Chapter Two - Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis* del año 2020 (2), habla más específicamente de las endotoxinas presentes en la membrana celular externa de *P. gingivalis*, cabe acotar que parte de la estructura de las bacterias Gram negativas está compuesta por lipopolisacáridos (LPS), los cuales se consideran tóxicos y pueden liberar respuesta inflamatoria en el huésped, es por esta razón por la cual se le llama endotoxinas, al igual que otras en Gram negativas, los LPS de *P. gingivalis* contiene lípido A y polisacárido específico O, sin embargo hay que tener en cuenta que estos componentes son diferentes estructuralmente, esto debido a la cadena de acilo del ácido graso del lípido y así mismo la respuesta inmune en el huésped puede variar, en el caso de *P. gingivalis*. Se desencadena una respuesta inflamatoria en los tejidos gingivales, favoreciendo el ingreso o permanencia de diversos patógenos y de esta forma contribuir con el progreso de la enfermedad periodontal. Otros factores de virulencia relacionados con *P. gingivalis*, son la secreción de proteínas como las gingipainas, tal como lo describe Shaun M et al, en su revisión *Gingipain-dependent interactions with the host are important for survival of Porphyromonas gingivalis* del año 2012 (11), donde describe que son enzimas proteolíticas endopeptidasas extra e intracelulares, estas gingipainas son específicamente proteasas de arginina (Rgp) y de lisina (Kgp), la primera codificada genéticamente por los genes *rgpA* y *rgpB* y la segunda únicamente por el gen *kgp*, funcionalmente están implicadas en el crecimiento bacteriano, degradación de proteínas, inactivación de citoquinas y en sí en la evasión de la respuesta del sistema inmune. De igual manera, es importante mencionar que Lunar I, expuso en su artículo *Molecular Strategies Underlying Porphyromonas gingivalis Virulence*, del año 2021 (12), la presencia de la enzima peptidil arginina deaminasa (PPAD) en *P. gingivalis* siendo la única bacteria capaz de producir esta enzima, su función se centra en citrulinar la arginina por lo que por medio de una modificación postransduccional pasa a ser citrulina, este proceso también ha sido descrito en la inmunopatogenia de la artritis reumatoide.

Ahora bien, considerando la información recopilada anteriormente, es conveniente nombrar las patologías en las que *P. gingivalis* está involucrada, inicialmente se describió como uno de los principales microorganismos implicados en la infección periodontal y su progresión, sin embargo, se han realizado estudios en los que su presencia está correlacionada con enfermedades cardiovasculares o autoinmunes como la artritis reumatoide. (9, 13)

La principal infección causada por *P. gingivalis* es la periodontitis la cual en el artículo *Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud* escrito por Carvajal P en el año 2016 (14), es descrita como una enfermedad inflamatoria, donde se ve alterado el tejido dental afectando el soporte del diente y por tanto la protección del mismo, llegando a una posible pérdida de la pieza dental, es importante mencionar que inicialmente las manifestaciones clínicas indican una gingivitis, sin embargo esta puede evolucionar a periodontitis, así mismo Botero J, en su revisión *Determinantes del Diagnóstico Periodontal* del año 2010 (15), habla de la periodontitis como una enfermedad infecciosa e inflamatoria, ya que las bacterias causantes de esta afección al unirse con células epiteliales de unión gingival, hace que se liberen citoquinas proinflamatorias las cuales conllevan a que la enfermedad sea crónica, este proceso se lleva a cabo principalmente en el surco periodontal donde frecuentemente se encuentra placa, la cual está compuesta en su mayoría por bacterias lo que facilita la invasión de bacterias oportunistas como *P. gingivalis* ocasionando infección e inflamación.

La enfermedad periodontal es una patología que se da por diversos factores de riesgo que pueden ser locales o sistémicos, algunos de ellos son la higiene bucal, el estrés psicosocial, el tabaquismo, el nivel socioeconómico, entre otros, por lo que esta enfermedad se da más allá de la acumulación de la placa, de igual forma la cronicidad de la enfermedad involucra la secreción de citoquinas proinflamatorias aumentando complicaciones en el huésped, esta información la provee Nagpal R, en su artículo *The Two-Way Association of Periodontal Infection with Systemic Disorders: An Overview* del año 2015 (16). Por otro lado para esta investigación es de importancia conocer la prevalencia de la enfermedad periodontal, es por esto que Coral, J et al, en su trabajo de grado *PREVALENCIA DE LA PERIODONTITIS CRÓNICA EN PACIENTES DE LA UNIVERSIDAD COOPERATIVA DE COLOMBIA DE LA*

CLÍNICA DE ADULTO I DEL PERIODO I Y II DEL 2016 , realizó un estudio donde se evaluó la cantidad de personas que acudieron a una clínica odontológica, dando como resultado que la población etaria que con mayor frecuencia asistió a consulta fueron de los 26 a los 32 años con un 31.8% y en menor medida de 33 a 39 años con un 4.5%, ahora bien el género masculino acudió con más regularidad con un 63.6% en comparación con las mujeres con un 36.4%; de igual manera en esta investigación clasificaron la periodontitis en leve, moderado y severa con los siguientes resultados: 18.1%, 70.4%; y 11.36% respectivamente. Así mismo describen la extensión de la enfermedad teniendo en cuenta el porcentaje de afectación, siendo localizada si no supera el 30% de afectación y generalizada si lo supera.

Tras revisar la información que compete a *P. gingivalis* y a la periodontitis es fundamental conocer el mecanismo y proceso de formación de los anticuerpos antiéptido citrulinado cíclico en el humano y de esta manera realizar una posible correlación entre el microorganismo en estudio y la artritis reumatoide.

En sus inicios los Anti CCP, fueron descritos con otros nombres como anticuerpos antiqueratina (AKA), anticuerpos antifilagrina (AFA), entre otros, debido a la similitud en cuanto a su formación y su asociación con la AR, es por esto que Burska AN et al (17), en el año 2014 publicó *Autoantibodies to Posttranslational Modifications in Rheumatoid Arthritis*, un trabajo en el que explica cómo los Anti CCP fueron detectados por medio de una serie de Inmunoensayos enzimáticos, mejor conocidos como pruebas ELISA, realizaron y estandarizaron esta técnica, la de primera generación arrojó resultados favorables, sin embargo su sensibilidad no era mayor al 64% pero con una especificidad del 90%, por lo que años más tarde mejoraron esta prueba creando la ELISA de segunda generación, alcanzando una especificidad y sensibilidad de aproximadamente un 98%. En el año 1999 Girbal-Neuhauser E et al (18) en su artículo *The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues*, habla de la importancia de la filagrina y de los anticuerpos producidos por la citrulinación de la misma y fueron denominados AFA, estos incluyen el factor perinuclear y los antiqueratina, en esta investigación realizaron pruebas inmunoquímicas que demuestran que la filagrina al pasar por proceso de

desaminación genera diversos epítomos que posteriormente serán reconocidos por células presentadoras de antígenos, lo anterior fue una base para seguir con estudios hasta lo que hoy conocemos de los Anti CCP, ya que estos anticuerpos son producidos de la misma forma que los AFA.

Estos neoantígenos se pueden generar por medio de modificaciones postraduccionales (PTM) en aminoácidos específicos de diversas proteínas, así como lo explica Anderton SM (19) en su trabajo *Post-translational modifications of self antigens: implications for autoimmunity*, del año 2004, estas PTM pueden provocar enfermedades autoinmunes como en el caso de la AR, y se pueden dar espontáneamente o mediados por enzimas como en el caso de la arginina la cual es susceptible a metilación o deaminación también conocido como citrulinación, esta última cumple un papel fundamental en la AR, ya que el resultado de este proceso da lugar a la citrulina la cual carece de carga positiva y la enzima involucrada es la peptidilarginina deaminasa (PAD), las proteínas que sufren esta PTM son la filagrina, fibrinógeno y vimentina, este aporte contribuye en la predicción de la progresión de la enfermedad. Del mismo modo Quirke A-M et al (20) en su estudio *Upstream of TNF α in the pathogenesis of rheumatoid arthritis* del año 2011, describió características específicas de los diferentes isótopos, “PAD1 is predominantly expressed in the epidermis. PAD2 is the most widely expressed, with the highest levels found in skeletal muscle, secretory glands, brain and spleen. PAD3 is expressed in hair follicles and the upper epidermal layer. PAD4 is expressed in white blood cells and most well characterised in granulocytes. PAD6 is only found in eggs, ovaries and in early embryos”(20), igualmente es importante mencionar que la PAD-4 es la única que tiene actividad a nivel citoplasmático y que junto a la PAD-2, son los isotipos más estudiados en la patogenia de la AR.

Wegner N et al (6) en su artículo *Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis*, publicado en el año 2010, habla de una posible etiología inmune y del papel que cumplen los Anti CCP para llegar a esta conclusión, debido a que estos Ac son producidos por medio de la citrulinación de cuatro sustancias presentes en la sinovia: alfa-enolasa, vimentina, colágeno tipo II y fibrinógeno, siendo estos últimos los que están implicados con mayor frecuencia en la producción de inmunocomplejos los cuales

median la inflamación presentada en la AR, otra conclusión de este estudio es la importancia que cobra la bacteria *Porphyromonas gingivalis*, involucrada en enfermedades periodontales, este microorganismo posee proteínas citrulinadas endógenas y la enzima capaz de citrulinar las sustancias mencionadas por Klareskog L, por lo que ha cobrado gran interés epidemiológico e investigativo para así obtener mayor información de la inmunopatogenia que acarrea la AR. Sebbag M et al (21) en su investigación *Epitopes of human fibrin recognized by the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins* del año 2006, realizó un ensayo de competencia con cinco péptidos derivados de la filagrina citrulinada que llegan a producir Anti CCP, confirmando la relación que tiene la filagrina y la fibrina en cuanto a la producción de estos Ac, lo anterior fue probado por medio de inmunoensayos tipo ELISA, identificando 18 péptidos que llevan a la producción de epítomos que posteriormente estarán implicados en la producción de Anti CCP, de los péptidos encontrados se cree que 11 corresponden a epítomos diana in vivo y de estos 2 se encuentran ubicados en la zona globular de la proteína, igualmente se pudo identificar que los Anti CCP estarían relacionados con la degradación de la fibrina en plasmina por lo que se estima que la inflamación sinovial no solo se da por procesos inmunológicos que activan mecanismos proinflamatorios, sino que también se le atribuye a la alteración de la fibrinólisis.

De igual manera es importante mencionar generalidades de la artritis reumatoidea, y correlacionar tanto con los Anti CCP como con *P. gingivalis*, es por esto que se recopiló la siguiente información.

En el artículo de revisión *Evolving concepts of rheumatoid arthritis*, del año 2003 Firestein GS (4) define la AR como un tipo de artritis poliarticular que afecta de forma directa las articulaciones ubicadas en manos y pies, presentando una inflamación excesiva de la membrana sinovial la cual recubre estas pequeñas articulaciones, normalmente la sinovia es relativamente acelular, sin embargo en la AR se pueden encontrar gran cantidad de linfocitos T CD4, linfocitos B, macrófagos y sinoviocitos similares a los fibroblastos, produciendo una hiperplasia del revestimiento de la articulación, de igual forma es común hallar sustancias como serinproteasas o metaloproteínas, enzimas que favorecen la destrucción del tejido articular. Así mismo habló de la producción de inmunocomplejos dando respuesta a muchas de las características que se presentan durante la fase inflamatoria de la enfermedad; de genes

implicados en el desarrollo de la patología como el antígeno leucocitario humano (HLA - DR), el cual se encuentra asociado con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y estaría relacionado con la presentación de antígenos, teniendo una conexión inmune.

Es necesario citar que la AR tiene unos criterios de clasificación que hace relativamente poco tiempo fueron renovados, más exactamente en el año 2010, este cambio incluyó los anticuerpos antipéptido citrulinado ciclico (Anti CCP) y Gibofsky A (22) en su trabajo *Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis*, publicado en el año 2012, menciona los valores que definen la positividad y el rango en el que se encuentran estos Anti CCP, así mismo, habla de los marcadores de inflamación como: proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG), dándole un puntaje con respecto a valores tenidos en cuenta en laboratorios de referencia. Esta clasificación busca considerar a la población que tenga un resultado de al menos 6 puntos sobre 10 como indicativo para AR y por lo tanto como un potencial paciente que debe recibir tratamiento y de esta manera frenar la progresión de la enfermedad en un futuro cercano. Ahora bien Klareskog L et al (5) en el año 2008 realizó una investigación de los Anti CCP titulado su trabajo *Immunity to Citrullinated Proteins in Rheumatoid Arthritis*, en él se abarca la posibilidad de dividir a los pacientes con AR en dos grupos los que presentan Anti CCP positivos y los que son negativos para este tipo de Anticuerpos (Ac), llegando a una probable etiología de la enfermedad basada en la activación de la inmunidad adaptativa por medio de la presentación de autoantígenos por el CMH clase II, estimulando la susceptibilidad genética que algunos pacientes presentan al poseer HLA-DRB1 SE, un gen relacionado directamente con esta patología. De igual forma atribuye el potencial que tienen los Anti CCP como agravantes de la inflamación al estar presentes en la sinovia o su periferia, es así como se puede relacionar estos Ac con factores predisponentes, en este caso genéticos para que se haya desarrollado una enfermedad autoinmune, como la AR.

Nissim A et al (23) en su investigación *Generation of neoantigenic epitopes after posttranslational modification of type II collagen by factors present within the inflamed joint*, del año 2005, exponía que la inflamación de las articulaciones, era provocada por citoquinas proinflamatorias además de todas las células nombradas con anterioridad por Firestein GS,

generando un mayor gasto de oxígeno y por lo tanto la formación de radicales libres que conllevan a una inflamación mayor y a su vez crónica. De igual modo ayuda a comprender el papel que ejerce el colágeno tipo II, debido a que este sufre un cambio postransduccional y así una posible formación de neoantígenos, teniendo en cuenta que esta proteína está en mayor cantidad en cartílagos articulares del hombre, por lo que se cree que está directamente implicada en el padecimiento de AR. Además de tener un valor predictivo de la progresión y la gravedad de la AR en pacientes que presentan Anti CCP, también son importantes en la fase preclínica de la enfermedad, es decir años antes de que se presenten manifestaciones clínicas como la inflamación marcada y notable en las articulaciones, esta información la proporciona Bright R et al (24) en su artículo *Is there a link between carbamylation and citrullination in periodontal disease and rheumatoid arthritis?* del año 2015, en este estudio se buscaba comprender la relación que tiene estos anticuerpos junto con la enfermedad periodontal, ya que el proceso de citrulinación está documentado de forma natural en diversos tejidos corporales como el gingival y no solo en el articular como sería de suponerse, de igual forma se relacionó el proceso de carbamilación donde el aminoácido detectado en este proceso es la lisina y se ha observado que al igual que la citrulinación está involucrado en la inmunopatogenia de la AR.

Ahora bien Aggarwal R et al (25) en 2009 en su estudio *Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis*, compara a los Anti CCP y el Factor Reumatoide (FR) en cuanto a costos, sensibilidad, especificidad, estabilidad, entre otros parámetros, ambas pruebas son de gran importancia en el diagnóstico de la AR, sin embargo los Anti CCP tienen mejores resultados frente al FR debido a que los primeros están relacionados con diversos factores de riesgo como genéticos, ambientales y epidemiológicos, al igual se debe reconocer que estas dos pruebas son biológicamente distintas, ahora bien si se observan los resultados obtenidos frente a las variables que compran y antes mencionadas, a pesar de que ambos poseen una sensibilidad similar los Anti CCP son más específicos que el FR, y como se ha mencionado a lo largo de la presente investigación los Anti CCP tienen un valor predictivo que ayuda a identificar posibles pacientes con AR antes de iniciar con manifestaciones clínicas. En una investigación realizada por Sebbag M et al (26) titulada *Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis*, y realizada en el año 2004, resaltaba la importancia de conocer las dianas específicas de los autoanticuerpos relacionados con la AR, además de

explicar que los residuos de citrulina son fundamentales para que los epítomos sean reconocidos por estos Ac tal como lo hace los Anti CCP teniendo en cuenta la secuencia de aminoácidos afectados, en este caso la arginina, de igual forma se observa que estos Ac son secretados por células plasmáticas presentes en la sinovia y su finalidad son las cadenas alfa y beta de la fibrina, proteína que se encuentra en niveles elevados de dicho tejido, lo anterior permite la creación de nuevas técnicas diagnósticas y una posible guía en cuanto el tratamiento de la enfermedad.

En el artículo de investigación *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* escrito por Foulquier C et al (27) en el año 2007, el autor busca establecer que isotipos de la enzima PAD están implicados en la fisiopatología de la AR, teniendo en cuenta que en estudios anteriores se identificó que enzima está relacionada con la formación de los Anti CCP al citrulinar la arginina, la realización de estos ensayos se hicieron por medio de inmunohistoquímica para poder reconocer la PAD y sus respectivos isotipos, los resultados arrojados fueron que se transcriben los genes PAD-2, PAD-4 Y PAD-6, sin embargo solo fueron detectados los dos primeros en pacientes con AR y esto fue asociado a la intensidad de la inflamación y a la disponibilidad de fibrina que se encuentra en el tejido sinovial por lo que se cree que ambos isotipos están involucrados en la citrulinación de la fibrina. Correa P et al (28) en su artículo *Anticuerpos anti-CCP en artritis reumatoidea: relación con características clínicas, citocinas Th1/Th2 y HLA-DRB1* del año 2004, además de dar a conocer las citoquinas involucradas en el proceso de inflamación como IL-4, IL-10, IL-12, TNF- α e IFN- γ , también realizó unos ensayos en pacientes diagnosticados con AR en diferentes fases de la enfermedad con el fin de establecer el comportamiento de los biomarcadores como los Anti CCP, FR, las citoquinas anteriormente nombradas, entre otros. De igual forma se quiso evaluar en qué otras enfermedades autoinmunes podrían estar presentes los Anti CCP y a pesar de que dieron resultados positivos en lupus eritematoso sistémico (LES), espondilitis anquilosante (EA) y síndrome de Sjögren primario (SSp), no fueron relativamente altos ya que estuvieron en alrededor del 12% de pacientes estudiados y no fue muy diferente el resultado en población sana la cual arrojó un 10%, por lo que se puede concluir que estos Ac son de uso diagnóstico exclusivo para AR y de esta forma se puede realizar un dictamen médico diferencial con otras enfermedades autoinmunes por medio de esta prueba, así mismo la presencia en población sana hace creer que están involucrados en la

autoinmunidad fisiológica que será tenida en cuenta y se hablará con más detalle a lo largo de la investigación, cabe acotar que este estudio fue realizado en Colombia.

Casillas F et al (29) en el año 2015 escribe *Anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (anti-CCP) en artritis reumatoide*, en él describe el papel que juegan los isotipos PAD-2 y PAD-4 en la inmunopatogenia de la AR, la primera está expresada en macrófagos y la segunda en granulocitos, es importante aclarar que la citrulinación de las proteínas mencionadas a lo largo del presente proyecto como el fibrinógeno, no es específico de la AR sino es un proceso fisiológico que no solo sucede en la cavidad sinovial sino también en otras partes del cuerpo como el sistema nervioso central, además está asociado a procesos inflamatorios. De igual forma es fundamental conocer el proceso de la citrulinación, y es donde el calcio es primordial para el resultado final, cuando hay muerte celular hay un flujo constante de forma recíproca de Ca^{+} , es decir es tanto intra como extracelular y esto hace que se activen PAD provocando un ambiente de inflamación junto con las otras células y citoquinas implicadas en este proceso. Teniendo en cuenta lo anterior, Balsa A et al (30) en su trabajo *Anticuerpos anticitrulina en la artritis reumatoide*, especifica con mayor claridad como es el proceso de la citrulinación y en qué momento se puede generar una respuesta inmune, en un estado fisiológico normal en el momento de la apoptosis hay un flujo de Ca^{+} intracelular y activa las PAD en el citoplasma con el fin de citrulinar proteínas intracelulares para facilitar la degradación de las mismas, sin embargo cuando hay necrosis por procesos inflamatorios es inevitable la ruptura de la membrana celular por lo que se facilita la salida de diversas sustancias entre estas las PAD al espacio extracelular, donde existe las condiciones necesarias para activar las PAD, es decir altos niveles de Ca^{+} , es en este momento donde los isotipos juegan un papel importante debido a que PAD-2 y PAD-4 están presentes en el tejido sinovial y podrán citrulinar proteínas presentes en esta cavidad como el fibrinógeno, creando neopeptidos que pueden generar una respuesta inmune.

Finalmente es necesario indagar y tomar como referencia investigaciones que se centren en la relación que se da entre los tres ejes de esta revisión los cuales son el microorganismo en este caso *P. gingivalis*, la enfermedad artritis reumatoidea y la enzima peptidilarginina deaminasa; por esta razón la investigación realizada en el año 2009 por Liao F et al (31) y titulada

Porphyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis, indicaba que la bacteria *Porphyromonas gingivalis*, estaba relacionada con la enfermedad periodontal y con la AR debido a que este microorganismo hasta el momento es el único que ha sido identificado con la capacidad de producir PAD, por lo que es un foco investigativo en la patogenia de la AR, esta bacteria tiene la facultad de deaminar el fibrinógeno que se encuentra presente en el tejido periodontal lesionado, creando una posibilidad de producción de Anti CCP teniendo en cuenta las condiciones necesarias para que este proceso se dé.

5. Marco Teórico

5.1 *Porphyromonas gingivalis*:

Porphyromonas gingivalis es un tipo de bacteria Gram negativa anaerobia facultativa con morfología en bacilos cortos, por lo que algunos autores la clasifican como cocobacilar, es inmóvil y asacarolítica, mide aproximadamente 0.5 - 0.8 μm x 1 - 3.5 μm , es un microorganismo no esporulado, poseedor de cápsula, de igual forma dispone de endotoxinas en la membrana celular, así como vesículas con contenido enzimático proteolítico. Taxonómicamente está clasificado en el género *Porphyromonas*, sin embargo en un principio estaba ubicado dentro de los bacteroides debido a sus características, pero con el paso del tiempo y la evolución de técnicas moleculares y bioquímicas, se identificó tres especies las cuales compartían similitudes en su forma de metabolismo y en ser Gram negativas, actualmente se conocen aproximadamente 12 especies, entre ellas la *P. gingivalis*. Se encuentra frecuentemente en la microbiota bucal del humano y se considera uno de los principales causantes de periodontitis a nivel mundial, se cree que es un excelente evasor del sistema inmune por lo que puede llegar a crear cronicidad en los pacientes que padecen dicha infección, hasta el punto de observarse la pérdida de piezas dentales (32,33). Su crecimiento se ve directamente relacionado con el hierro y la vitamina K, así mismo su energía metabólica la produce a partir de la fermentación de aminoácidos presentes en bolsas periodontales, donde el oxígeno y los azúcares son bastante escasos, sin embargo cuando hay reducción de hierro tiene la capacidad de utilizar la hemina los cuales son inestables en la cavidad oral, no obstante cuando hay hemorragias gingivales le proporciona el medio ideal para su reproducción, por lo anterior se deduce que este microorganismo está implicado en

infecciones periodontales las cuales pueden llegar al deterioro del tejido bucal y pérdidas óseas. (32-34)

5.1.1 Factores de Virulencia

Los factores de virulencia que posee *P. gingivalis* son diversos, la cápsula formada por polisacáridos con 6 serotipos diferentes desde el K1 a K6 ayuda en la evasión del sistema inmune; endotoxinas implicadas en la liberación de citoquinas proinflamatorias como la IL1 β y prostaglandinas E, por medio del lípido A; las vesículas presentes en la membrana contienen diversas enzimas como proteasas, hemolisinas, fosfatasa alcalina, lipopolisacáridos, fosfolipasa C, entre otras; las fimbrias que además de tener función quimiotáctica puede unirse a tejidos, moléculas y algunos sustratos como el tejido epitelial, lactoferrina y fibrinógeno; de igual manera presenta proteinasas cisteinproteasas, también llamadas gingipainas, ayudan en el crecimiento bacteriano, tienen función proteolítica y de tipo tripsina; entre otros. Las fimbrias presentes se encuentran dispuestas en la membrana externa de forma peritrica, que están conformadas por fimbrilina a manera de monómeros y codificadas genéticamente por el gen fimA; de igual manera se pueden clasificar en seis tipos del I al V y el Ib, esta clasificación es de gran importancia ya que la variante II y IV están involucradas en la progresión de la periodontitis, mientras que las I y V se encontraron en personas adultas sin ninguna alteración bucal, así mismo estas fimbrias están implicadas en procesos fisiológicos como la unión a sustratos como el fibrinógeno, en la quimiotaxis y en la inducción de citoquinas que probablemente cause inflamación en el huésped. (1). Las gingipainas son otro factor de virulencia de gran importancia, son proteasas endopeptidasas, se encuentran tanto intra como extracelular y son específicas para la arginina (Rgp) y lisina (Kgp), el papel que cumplen dentro de la inmunopatogenia de la periodontitis va desde el crecimiento, hasta la inactivación de citoquinas, estas enzimas están codificadas genéticamente por *rgpA* y *rgpB* para la arginina y el gen *kgp* para la lisina, su función se centra en el crecimiento bacteriano, evasión de la respuesta inmune, activación de citoquinas y la degradación de proteínas. (35)

5.2 Enfermedad periodontal:

La enfermedad periodontal es una infección que se presenta en las encías y las estructuras que dan soporte al diente, normalmente son producidas por la flora bacteriana normal que se encuentra en la cavidad bucal, sin embargo es necesario que se dé el ambiente indicado para que se vuelven patógenas, algunas de estas condiciones están predisuestas por el hospedero, según la guía de atención de periodoncia de la Universidad Nacional de Colombia, clasifica la enfermedad periodontal en: gingivales, periodontitis crónica, periodontitis agresiva, periodontitis como manifestación de una enfermedad sistémica, enfermedades periodontales necrosantes, abscesos del periodonto, periodontitis asociada a lesiones endodónticas y deformidades o condiciones del desarrollo o adquiridas y estas a su vez tienen diferentes subclasificaciones (8). En condiciones normales, la patogénesis de la enfermedad inicia con la secreción de los factores de virulencia de los microorganismos implicados en la patología en este caso bacterias, estas van a interactuar con las células epiteliales y se empezará a crear la respuesta inmune y por lo tanto se expresaran las citoquinas involucradas en dicho proceso como por ejemplo IL-1 y TNF alfa provocando las primeras manifestaciones clínicas como incremento de los vasos sanguíneos que irrigan la cavidad bucal por lo que se presenta inflamación en las encías, tras esto se observa una serie de procesos donde se evidenciara la intervención de diferentes células como los polimorfonucleares PMNs o neutrófilos, todo con el fin de neutralizar la acción de las bacterias y poder controlar a las mismas (15). Así mismo la periodontitis, como principal enfermedad periodontal, está relacionada con enfermedades de carácter sistémico como el cáncer de páncreas, diabetes mellitus, arteriosclerosis, infarto agudo de miocardio, eventos cerebrovasculares, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, problemas gestacionales, entre otras (16).



Imagen 1. *Enfermedad periodontal crónica Fuente: Bascones A, et al*

5.3 Anticuerpos Anti-Proteínas Citrulinadas (ANTI-CCP).

En 1964 Nienhuis y Mandema, encontraron otro tipo de anticuerpo específico para AR dirigido al factor perinuclear (FAP), más adelante en 1979 Young et al. describen los anticuerpos antiqueratina (AKA), estos dos nuevos biomarcadores tienen en común que reconocen la filagrina por lo que los denominaron Ac antifilagrina, esta nueva información aportó en gran medida al diagnóstico de la enfermedad, además se pudo identificar que la filagrina era una proteína citrulinada al igual que el fibrinógeno, por lo que se dedujo que estos Ac dependen de residuos de citrulina para realizar su acción y que este aminoácido forma parte del epítipo antigénico, es por esto que las proteínas citrulinadas se usan para identificar anticuerpos antipéptido citrulinado (Anti-CCP) los cuales son específicos para la AR, en primer lugar se usaron péptidos citrulinados de la filagrina pero no tenía una sensibilidad tan elevada en comparación con el FR, por lo que crearon un antígeno de segunda generación con péptidos provenientes de la citrulinización de otras proteínas, siendo este más efectivo en cuanto a la sensibilidad ya que la especificidad desde el inicio había sido alta. (36)

Para la determinación de estos AC es de vital importancia conocer el proceso de la formación de proteínas citrulinadas y por ende una posible fisiopatología de la AR. En primer lugar la citrulina es una modificación post transcripcional de la arginina la cual es catalizada por la enzima Peptidil Arginil Deaminasa (PAD) produciendo un cambio en la masa molecular, y una pérdida de una carga positiva en las proteínas modificadas variando su estructura terciaria,

normalmente esta enzima se encuentra en el citoplasma y hasta el momento se han descrito seis isoformas PAD (PAD-1, PAD-2, PAD-3, PAD 4/5, PAD y PAD-6), expresadas fisiológicamente en diversos tejidos, con funciones diferentes y dependientes de los niveles de Calcio y Estrógenos. Siendo relevantes en la AR, PAD 2 que se encuentra expresada en los macrófagos y PAD 4 que se encuentra en los granulocitos debido a que estos se encuentran en la sinovia, para que la enzima sea activa se necesita de altos niveles de Ca^{2+} , por lo que se han establecido dos posibles vías para que se de esta reacción, la primera de ellas es por medio de la apoptosis o muerte programada lo que va hacer que haya un aumento de Ca^{2+} , activando PAD y por consiguiente hay una citrulinización de las proteínas intracelulares contribuyendo a su degradación sin producir una respuesta inmunológica; la segunda vía es producida por la inflamación secundaria a traumatismos o lesiones de la sinovia y por tanto necrosis lo que conlleva a la ruptura de la membrana celular, liberando PAD al espacio extracelular donde se encuentran altas concentraciones de Ca^{2+} , por lo que esta enzima se activará y citrulinará proteínas extracelulares, esto se desarrolla con normalidad en el proceso de la inflamación, pero el problema transcurre cuando hay producción de neopéptidos citrulinados en el espacio extracelular y en el microambiente inflamatorio se puede generar una reacción inmunitaria aumentando la elaboración de Factor de Necrosis Tumoral alfa ($TNF\alpha$), Interleucina 1β (IL- 1β), Interferón gamma ($INF\gamma$) e Interleucina 6 (IL-6), al interior de la sinovia además de la maduración espontánea de Linfocitos B (LB) por la presencia de fibrinógeno que es una proteína citrulinada y va a actuar como antígeno (Ag). (28,30,37)

Los anticuerpos anti-CCP representan una familia de autoanticuerpos, siendo el isotipo IgG, el anticuerpo asociado con AR. A la fecha, son el marcador serológico más específico y de alto valor predictivo de la enfermedad, además se encuentran asociados a resultados clínicos más severos (24). Es por ello que fueron incorporados por la ACR/EULAR en 2010 al panel de criterios para la clasificación de AR (18, 25, 31,38). Varias proteínas citrulinadas han sido identificadas como antígenos blanco de los anticuerpos anti-CCP en la AR (como el colágeno, fibrinógeno, vimetina, enolasa, etc.), algunas de ellas presentes en la cavidad sinovial. (21,26,39-41) Así mismo se ha encontrado que en esta zona se expresan las enzimas PAD-2 y PAD-4, siendo esta última relacionada con la formación de autoantígenos (27,42,43), lo que explicaría el daño articular en pacientes que presentan estos autoanticuerpos y es por ello se ha asociado la citrulinación con esta enfermedad autoinmune.

La técnica establecida para la detección de los anticuerpos anti-CCP es el ensayo inmunoenzimático conocido como ELISA de tipo sándwich, que emplea una placa de 96 pocillos como fase sólida, los cuales están recubiertos en su interior de un péptido citrulinado como antígeno. Estos antígenos formarán complejos inmunes con los anticuerpos anti-CCP presentes en el suero del paciente que podrán detectarse por medio de una reacción secundaria con un segundo anticuerpo dirigido contra la porción Fc de los anticuerpos humanos, marcado con una enzima y agregando su correspondiente sustrato para generar una reacción colorimétrica. Desde el hallazgo de estos autoanticuerpos y hasta la fecha, se han desarrollado kits de ELISA de “primera, segunda y tercera generación”. La principal diferencia entre esos ensayos reside en los antígenos empleados para detectar anticuerpos anti-CCP, cuyo valor diagnóstico fue establecido al demostrar la importancia de usar péptidos citrulinados apropiados (26,44,45), aumentando la sensibilidad de la prueba sin disminuir su especificidad.

5.4 Artritis Reumatoide

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica, degenerativa, crónica y está catalogada como autoinmune aunque está relacionada con diversos factores como genéticos, endocrinos y ambientales, que interactúan entre sí y pueden llegar a producir una reacción autoinmunitaria, afectando principalmente las membranas sinoviales de las articulaciones por lo que causa dolor severo e inflamación, sin embargo también puede producir manifestaciones extraarticulares como vasculitis, glomerulonefritis, pleuritis entre otras. (28,37). La AR es una enfermedad que involucra la pérdida de la tolerancia inmune, la inflamación crónica de la cavidad sinovial que conlleva a la hiperplasia local, la destrucción del cartílago y hueso de las articulaciones generando deformidades en las mismas; con una prevalencia aproximada del 1% en los adultos a nivel mundial, afectando en mayor medida a las mujeres. Su padecimiento se asocia con una discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas (que incluyen trastornos cardiovasculares, pulmonares, esqueléticos y psicológicos), muerte prematura, y altos costes de índole socioeconómicos. Su causa es desconocida, y su pronóstico, reservado. Las membranas sinoviales de las articulaciones de manos y pies son las primeras estructuras en afectarse y el daño progresivo conduce a la pérdida funcional, deformación articular y dolor crónico (4,22,46). Ahora bien teniendo en cuenta que una posible causa es la autoinmunidad se han identificado algunos anticuerpos (Ac) asociados a la enfermedad, como el Factor Reumatoideo (FR) el cual reconoce la fracción

constante (Fc) de la inmunoglobulina IgG y aparece en la mayoría de los pacientes con AR, además está incluido entre los criterios de clasificación de la enfermedad, sin embargo su especificidad no es tan alta y puede aparecer en pacientes con otros trastornos inflamatorio e incluso en sanos, otros Ac relacionados son el Anticalpastina, Anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), Anticuerpos antinucleares (ANA), Anticolágeno II, entre otros, no obstante son menos útiles que el FR debido a que son poco específicos, pueden estar presentes en otras enfermedades y los títulos son muy bajos.(29,37).

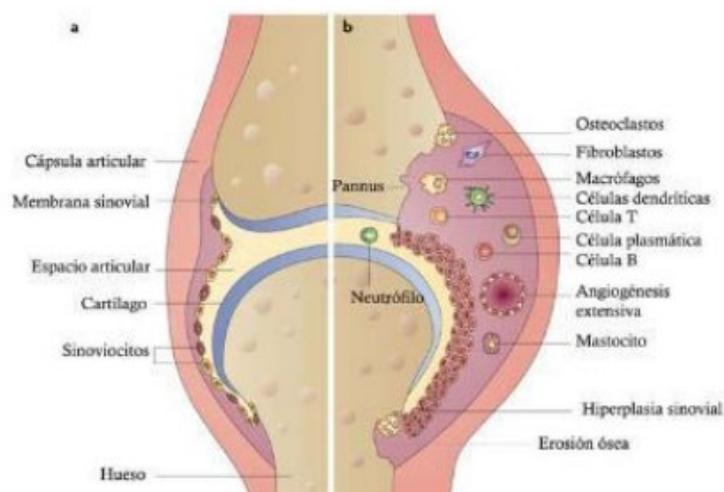


Imagen 2. Comparación articulación normal vs afectada Fuente: Torres Z

Los avances en la comprensión de su patogénesis han permitido asociar factores de riesgo como la susceptibilidad genética y las condiciones ambientales, así mismo como la respuesta inmune innata y adaptativa del hospedero. (22,46). Este último destaca por ser relevante al momento de presentarse la desregulación del sistema inmunológico al detectar moléculas propias del hospedero como extrañas (autoantígenos) y así mismo generando autoanticuerpos (17). Se ha postulado que las modificaciones post-traduccionales de las proteínas del hospedero están involucradas en la generación de estos autoantígenos, que pueden desencadenar la pérdida de la tolerancia inmunológica. Así mismo, estos autoanticuerpos están relacionados con el desarrollo de la enfermedad y pueden emplearse como biomarcadores diagnósticos de la misma (17,19,23,47-49). Las modificaciones post-traduccionales (MPTs) son reacciones químicas que pueden ser mediadas o no, por enzimas, para modificar los aminoácidos presentes en una proteína, lo que incidirá en su estructura, funcionamiento y/o

vida media. Hay varias formas de alterar dichos aminoácidos, como la glicosilación, ubiquitinación, citrulinación, metilación y acetilación, que son de carácter fisiológico y ocurren constantemente en el organismo para mantener la homeostasis. (17,50,51). La inflamación crónica, característica de la AR y demás patologías autoinmunes, juega un papel primordial en el desarrollo de eventos, como las MPTs a las proteínas, generando una fuente de neoepítomos que pueden ser reconocidos como no propios del organismo. En situaciones de estrés (como la inflamación per se), todos los tipos de respuestas fisiológicas se pueden alterar y favorecer la sobreexpresión de MPTs (17,52).

La AR puede afectar prácticamente cualquier articulación sinovial en el cuerpo. Comúnmente, las primeras articulaciones en manos y pies, seguido por las muñecas, rodillas, codos, tobillos y hombros. De igual forma existen manifestaciones extra articulares, y se encuentran: Nódulos cutáneos, vasculitis cutánea, pericarditis, arterioesclerosis prematura, efusiones pleurales, bronquiolitis obliterante, queratoconjuntivitis sicca, escleritis, mielopatía cervical, neuropatía periférica, anemia, trombocitopenia, linfadenopatía, amiloidosis, vasculitis renal, osteoporosis. (30,37,53)



Imagen 3. *Nódulo reumatoide Fuente: Martínez M, et al*

5.4.1 Factores de Riesgo

En 1987, se observaron los alelos de los Antígenos Leucocitarios Humanos (en inglés, HLA) HLA-DR β 1 asociados con AR, los cuales comparten una secuencia motivo en las posiciones 72 a 74 RAA (Arginina, Alanina, Alanina) y actúan como una unidad funcional que se denomina epítomo compartido (en inglés, SE) esta hipótesis hace referencia a la posibilidad de que algunas moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase I (CMH I), estén

involucradas en la inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes, teniendo en cuenta que para que haya activación de la respuesta inmune es necesario de los linfocitos T y por consiguiente la interacción entre los receptores de dicha célula y del CMH I, lo anterior se puede dar por dos vías identificadas pero no confirmadas, la primera en el momento de la presentación de antígeno y la segunda al diferenciarse las células T en el timo. (54). Se ha asociado la presencia de este epítipo compartido con una predisposición significativa de desarrollar AR con anticuerpos anti CCP positivos, de igual manera se ha observado la probabilidad de la presentación de un artritógeno de péptidos a las células T, esto sin ser confirmado actualmente, sin embargo, se ha informado que los péptidos citrulinados se unen a moléculas de HLA-SE para su presentación a los linfocitos T, para que posteriormente las células B puedan segregar anti CCP. Así mismo es importante mencionar la identificación del gen peptidilarginina deaminasa tipo 4 (PAD-4), el cual está involucrado en el proceso del cambio postranscripcional de arginina a citrulina y por consiguiente en la producción de anti CCP (55)

La interacción genético-ambiental entre el tabaquismo y el epítipo compartido ha demostrado tener un efecto dosis-dependiente en algunos estudios, con un riesgo 40 veces mayor de desarrollar la enfermedad en pacientes con anticuerpos anti-CCP positivos y además fumadores activos, quienes poseían el gen del SE de manera homocigota. No obstante, esta sigue siendo una teoría y los resultados de los estudios hasta ahora realizados no son concluyentes, de igual manera es importante mencionar que entre más sean los paquetes fumados al año, esto influirá en la probabilidad de padecer AR sin importar si algún familiar es positivo para esta enfermedad, lo que indica que el tabaquismo es un factor de más por la intensidad que por la acción en sí. (56-58).

El tabaquismo es un conocido factor de riesgo ambiental en el desarrollo de AR, y hay estudios que demuestran una interacción genético – ambiental (59). En un estudio se detectaron proteínas citrulinadas en lavado de células broncoalveolares en un 13.75% de pacientes no fumadores, en comparación con un 28.5% de los pacientes fumadores, incluyendo un aumento de la expresión broncoalveolar de la enzima PAD 2 (60,61), aumentando las posibilidades de generar autoantígenos citrulinados. El estudio de casos control dentro del marco de la investigación epidemiológica de la artritis reumatoide demostró una asociación entre los alelos

del epítipo compartido y el tabaquismo (62). Otros estudios confirman la asociación entre este hábito y el desarrollo de AR con la producción de anticuerpos anti-CCP positivos (60,61 ,63-65).

Así, la exposición del organismo al cigarrillo a largo plazo induce una respuesta inflamatoria crónica pulmonar, la cual a su vez induce la sobreexpresión de la enzima PAD en los macrófagos presentes en dicha cavidad, induciendo un aumento de la actividad PAD y la producción de péptidos citrulinados. El tabaquismo causa no solo un aumento en la actividad de la enzima PAD-2 sino que también en la colonización periodontal por parte de *P. gingivalis* y, posiblemente, la producción de PPAD (66).

6. Diseño metodológico

6.1 Tipo de investigación:

La investigación realizada fue de tipo cualitativo, documental ya que se ejecutó la selección de información a partir de diversos estudios como artículos experimentales, de revisión, tesis y guías encontrados en diferentes bases de datos con un alto reconocimiento en la comunidad científica, tomando como palabras claves *Porphyromonas gingivalis*, anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico, artritis reumatoide, periodontitis, peptidil arginina deaminasa, así mismo se tuvo en cuenta el idioma, preferiblemente en inglés y en español, y el año de publicación.

6.2 Alcance de la investigación

El alcance de la investigación es establecer la relación existente entre *Porphyromonas gingivalis*, Anti CCP y artritis reumatoide por medio de la explicación teórica de la formación de estos anticuerpos en presencia o ausencia del microorganismo mencionado y determinar si son capaces de inducir una posible autoinmunidad generando artritis reumatoide, ya que hasta el momento hay muy pocas investigaciones experimentales que confirmen esta posible

relación.

6.3 Población

Literatura científica encontrada en bases de datos (Pubmed, Elsevier, Scieriedirect, Scielo, Onlibrary, ResearchGate), artículos de revistas científicas, tesis de grado, guías y manuales relacionadas con *Porphyromonas gingivalis*, anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico y artritis reumatoide.

6.4 Muestra

Literatura científica encontrada en bases de datos (Pubmed, Elsevier, Scieriedirect, Scielo, Onlibrary, ResearchGate), artículos de revistas científicas, tesis de grado, guías y manuales relacionadas con *Porphyromonas gingivalis*, anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico y artritis reumatoide, en español e inglés y que estén en un rango de año de publicación entre 1980 a 2021 y el material debe poder descargarse en PDF, Word u otros que se puedan revisar en línea).

6.5 Variables

6.5.1 Variable dependiente

En esta investigación se encuentra que la variable dependiente es la relación que hay entre *Porphyromonas gingivalis* y la artritis reumatoide ya que esto depende de la formación y presencia de los anticuerpos antipeptido citrulinado.

6.5.2 Variable independiente

En esta investigación se encuentra que la variable independiente es la formación de los anticuerpos anti-peptido citrulinado cíclico ya que estos se desarrollan gracias a la enzima peptidil arginina deaminasa presente tanto en humanos como homológamente en *Porphyromonas gingivalis*.

7. Metodología

7.1 Revisión bibliográfica

Se realizó un análisis de los referentes bibliográficos encontrados según cada tema específico de la investigación, es decir todo lo relacionado con *Porphyromonas gingivalis* en cuanto a morfología, taxonomía y factores de virulencia; con periodontitis, sintomatología, respuesta inmune, progresión de la enfermedad; con anticuerpos anti-peptido citrulinado, historia, qué son, cómo se forman, en que procesos se ven implicados, enzima que media su producción; artritis reumatoide, que es, manifestaciones clínicas, factores de riesgo; con el fin de relacionarlos.

7.2 Selección de material bibliográfico

El material bibliográfico se escogió teniendo en cuenta las palabras claves, criterios de inclusión y de exclusión.

Palabras clave: Anticuerpos, periodontitis, autoinmunidad, inflamación, bacteria,

Criterios de inclusión: Artículos científicos, trabajos de grado, guías o manuales encontrados en bases de datos con alto impacto en la comunidad científica, año de publicación no inferior a 1980 con excepción a documentos con un alto nivel de información y que sea decisivo en el desarrollo de la investigación, el idioma debe ser español o inglés.

Criterios de exclusión: Artículos científicos, trabajos de grado, guías o manuales, en idiomas diferentes al español o inglés, publicaciones inferiores al año 1980 con excepción a documentos que sean relevantes para la investigación, que su información sea de dudosa procedencia.

8. Resultados

Para el desarrollo de la revisión documental se realizó una búsqueda exhaustiva teniendo como referente las siguientes palabras clave: *Porphyromonas gingivalis*, periodontitis, anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico, artritis reumatoide, en bases de datos con alto impacto en la comunidad científica, se seleccionaron 91 investigaciones en español e inglés de las últimas 4 décadas y se escogieron desde artículos de revisión hasta manuales creados en instituciones educativas. La distribución de los referentes bibliográficos seleccionados en cuanto al tema específico que cumple en la presente revisión documental se desarrolló de la siguiente manera: *Porphyromonas gingivalis* 11 (11%), periodontitis 6 (6%), anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico 22 (23%), artritis reumatoide 33 (34%) y la relación entre *Porphyromonas gingivalis* y artritis reumatoide 25 (26%).

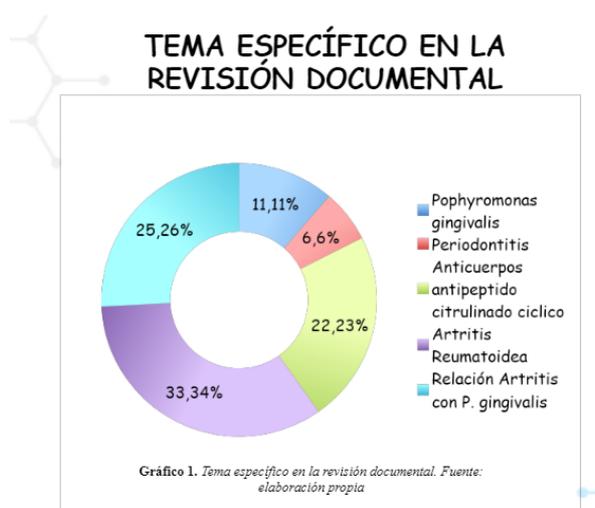


Gráfico 1. Tema específico en la revisión documental. Fuente: elaboración propia

Ahora bien para la búsqueda del material bibliográfico se usaron las siguientes bases de datos: Pubmed 64 (71%), Sciencedirect 6 (7%), Elsevier 3 (3%), Onlibrary 3 (3%), Researchgate 3 (3%), Scielo3 (3%) y se agruparon en una sola categoría las investigaciones encontradas en libros, manuales y otras bases de datos 9 (9%), dando como resultado una mayor cantidad de

búsquedas en Pubmed.

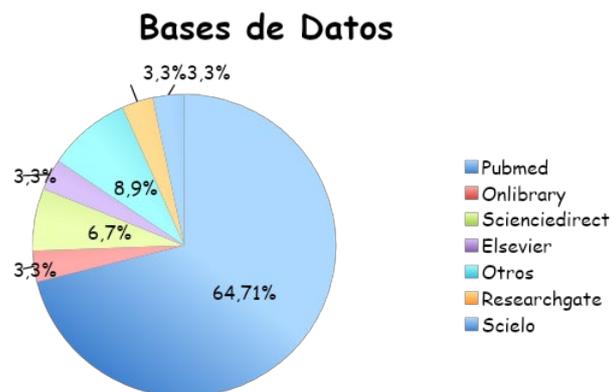


Gráfico 2. Bases de datos utilizadas para la búsqueda de información. Fuente: elaboración propia

Los idiomas que se seleccionaron para la búsqueda de los referentes fueron el español (12) y el inglés (79), siendo este último el de mayor frecuencia encontrado.



Gráfico 3. Idioma de los referentes bibliográficos. Fuente: elaboración propia

De igual manera se tomó en cuenta el año de publicación de los trabajos de investigación dando como resultado la siguiente información: 1964 (1), 1980-1990 (6), 1991-2000 (10), 2001-2010 (40), 2011-2021 (33) y sin dato (1).

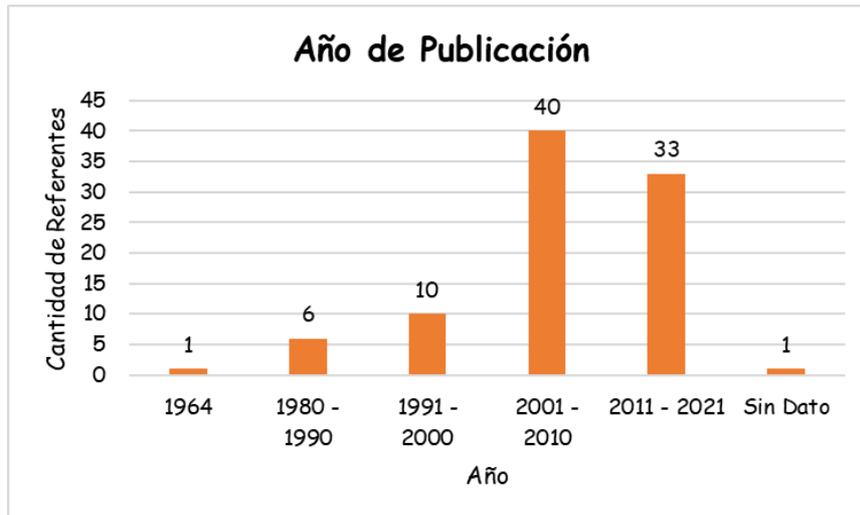


Gráfico 4. Año de publicación Fuente: elaboración propia

Finalmente se dividieron los referentes bibliográficos teniendo en cuenta el tipo de investigación de la siguiente forma: artículo de revisión (48), artículo experimental (35), hipótesis médica (2), ensayo clínico (1), estudio comparativo (1), libro (1), guía (1), tesis (2).



Gráfico 5. Tipo de referente bibliográfico Fuente: elaboración propia

Tras conocer los resultados que competen a los referentes bibliográficos, es de gran importancia comprender el papel que cumple toda la información recopilada en el planteamiento del problema de la presente revisión documental, de esta manera se estableció

que existen ciertas características en los mecanismos de virulencia de *Porphyromonas gingivalis* que desarrollan anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico los cuales están presentes en la artritis reumatoide.

Como se ha mencionado en el desarrollo de la investigación *P. gingivalis* es uno de los principales agentes infecciosos implicados en el desarrollo de la enfermedad periodontal crónica, esta bacteria Gram negativa, cuenta con diferentes mecanismos de acción que contribuyen a la progresión de la patología bucal hasta llegar en algunos casos a la pérdida de piezas dentales. La periodontitis cursa con una alta respuesta inflamatoria por lo que este microorganismo es capaz de responder al estrés oxidativo que se crea en estas condiciones, inicialmente la bacteria debe invadir el tejido gingival, este proceso lo realiza por medio de las fimbrias las cuales se unen a la integrina $\beta 1$, presente en el huésped provocando cambios significativos en el citoesqueleto de actina lo que permite su internalización, una vez *P. gingivalis* se encuentra en el interior de las células no presenta indicios de necrosis y/o apoptosis por lo que es difícil para el sistema inmune detectarlo y posteriormente atacar. (67,68).

Así mismo necesita de componentes específicos para su crecimiento y supervivencia, para de esta manera colonizar nuevas células y poder seguir expandiendo la infección a toda el área bucal, el hierro juega un papel importante, si bien *P. gingivalis* no produce depósitos de hierro, si tiene presentes proteínas que capturan este elemento y a su vez al grupo hemo, de igual manera es importante mencionar la presencia de hemoaglutininas en *P. gingivalis*, gracias a estas proteínas se les facilita la adquisición de hierro, lo anterior juega un papel determinante en los diferentes factores de virulencia de la bacteria como las gingipainas. (68,69)

El desarrollo y progresión de la periodontitis se da principalmente por una respuesta inflamatoria exacerbada por parte del sistema inmune y que la produce el microorganismo que está causando la patología, en este caso *P. gingivalis*, por medio de un desequilibrio en la respuesta inmune, inicialmente en la innata para luego seguir con la adaptativa, uno de los factores de virulencia que interactúa frecuentemente con el sistema inmunitario, son los lipopolisacáridos los cuales inducen la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-8, IL-6, IL1 β , entre otras, las gingipainas también juegan un papel importante en la infección periodontal ya que están involucradas tanto en la degradación y destrucción del tejido gingival como en la interferencia en la respuesta inmune del huésped, destruyendo las

inmunoglobulinas y afectando el sistema de complemento , lo que conlleva a un aumento en la progresión de la enfermedad, además de afectar otros procesos fisiológicos como se observa en la siguiente tabla. (67,68,70)

Deterioro de la integridad del tejido	Perturbación de las defensas del huésped.	función bacteriana
Degradación de proteínas de la matriz extracelular (fibronectina, laminina)	Degradación de inmunoglobulinas	Liberación de hemina y hierro de las proteínas del huésped
Hidrólisis de colágenos I, III, IV y V	Inactivación o activación de los componentes del complemento	Exposición de criptótopos bacterianos y del huésped
Degradación del fibrinógeno	Destrucción de citoquinas y quimioquinas	Procesamiento postraducional de proteasas, fimbriлина y proteínas de membrana externa
Inactivación de inhibidores de proteinasa tisular y plasmática	Escisión de los receptores de superficie de los leucocitos	Participación en la invasión intracelular
Activación de metaloproteinasas de matriz	Degradación de péptidos antimicrobianos	
Activación de la cascada caliceína/cinina		

Tabla 1. *Función de las gingipainas Fuente: Lamont RJ, et al*

Por lo tanto, se resume en la siguiente tabla los principales factores de virulencia, su mecanismo de acción y la respuesta inmune que se da en la periodontitis.

FACTORES DE VIRULENCIA	MECANISMO DE ACCIÓN	RESPUESTA INMUNE
Fimbrias	Están implicadas en la adhesión celular la cual se puede dar por dos formas, la primera por medio de coadherencia a bacterias orales que con anterioridad hayan colonizado la cavidad bucal como streptococcus y en segundo lugar con sustancias como, proteínas ricas en prolina (RPR), gracias a receptores de unión con la fimbriлина en este caso RPR1 salival (70)	Ayudan a expresar el factor de quimiotaxis de neutrófilos KC en macrófagos Regulación de IL-8 Resorción ósea de osteoclastos por medio de la producción de IL-1 β , TNF- α e IL-6 (3)
LPS	Estimula la respuesta inflamatoria y la resorción ósea por medio de receptores tipo TLR y con CD14 (68)	Respuesta inmune innata Producción de citoquinas proinflamatorias (68)
Gingipainas	Enzimas proteolíticas similares a la tripsina, degradación de diferentes proteínas como fibrinógeno, colágeno (70)	Aumento de concentraciones de calcio lo que estimula la producción de Anti CCP por medio de las PAD humanas Aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias Activación del complemento(10,71)
PPAD	Citrulina arginina, teniendo mayor afinidad con la carboxil-terminal, no depende de ningún cofactor específico hasta el momento, la liberación de amoníaco optimiza su función e inactiva neutrófilos (71)	Respuesta inmune humoral Producción de citoquinas proinflamatorias Posible producción de Anti CCP desde la cavidad oral (10,71)

Tabla 2. *Principales factores de virulencia de P. gingivalis y su respuesta inmune Fuente:*

elaboración propia

Por otra parte algunos estudios han demostrado una estrecha relación entre *P. gingivalis* y la formación de anticuerpos anti péptido citrulinado, esto debido a que esta bacteria periodontal es la única descrita hasta el momento capaz de expresar peptidil arginina deaminasa (PPAD), la cual es una enzima homóloga a la humana (PAD), difiriendo en algunas características como el pH de activación siendo básico para PPDA, de igual forma es importante recordar que la PAD humana necesita de calcio para ser activa. Los mecanismos por los cuales se da la formación de anticuerpos anti péptido citrulinado a partir de *Porphyromonas gingivalis*, se da por las condiciones que la misma bacteria crea, este microorganismo es capaz de utilizar, y catalizar arginina libre convirtiéndola en citrulina liberando amoniac, lo que forma un ambiente alcalino y de esta manera poder activar las PPAD presentes en sus mecanismos de virulencia, lo que conlleva a pensar que el patógeno tiene la capacidad de crear anticuerpos de diversas formas. (71,72)

Así mismo *P. gingivalis* es capaz de inducir neutrófilos activados y trampas extracelulares de neutrófilos, por lo que para que esto sea posible se debe descondensar y desempaquetar la cromatina presente en las histonas y de esta manera estructuras fibras que actuarán como una red para atrapar tanto bacterias como hongos y este proceso se realiza por medio de la citrulinación mediada por la peptidil arginina deaminasa, más exactamente la número 4, lo que conlleva a conocer otra forma en que el microorganismo puede inducir la producción de estos anticuerpos. Otra forma es aumentando los niveles de calcio intracelular, lo que produce la formación de los anticuerpos por la vía común en los humanos, es decir por medio del cambio postraduccional de arginina a citrulina. (72).

Es importante mencionar que el desencadenamiento de la inflamación constante y progresiva por parte de la respuesta inmune que se da al momento de desarrollarse la periodontitis por *P. gingivalis*, como se ve en la siguiente tabla, se puede relacionar con la AR teniendo en cuenta que esta enfermedad de igual forma genera una respuesta inflamatoria exacerbada donde participan citoquinas como IL-1b. En esta tabla se puede observar cómo algunos factores de virulencia de *P. gingivalis* inducen la producción de citoquinas proinflamatorias

inductor	Célula(s) de origen	citocina	Acción proinflamatoria o ^{anti}	
<i>P. gingivalis</i> LPS	fibroblastos	IL-1 α	+	
		IL-1 β	+	
		IL-6	+	
		IL-8	+	
		MCP-1	+	
	Monocitos/macrófagos	IL-1 β	+	
		TNF- α	+	
		IL-1ra [§]	-	
		IL-6	+	
		IL-8	+	
	PMN	CSF-GM [§]	+	
		IFN- γ	+	
		TNF α	+	
		IL-8	+	
		IL-1ra	-	
	Proteínas asociadas al lípido A de <i>P. gingivalis</i>	fibroblastos	IL-6	+
		fibroblastos	IL-1 β	+
	Fimbrias de <i>P. gingivalis</i>	Monocitos/macrófagos	IL-1 α	+
IL-1 β			+	
Células óseas calvariales		TNF- α	+	
		IL-6	+	
		IL-8	+	
		kc [§]	+	
		IL-1 β	+	
PMN		GM-CSF	+	
		IL-6	+	
células T		IL-2	+	
		IL-4	-	
		TNF- α	+	
		IFN- γ [§]	+	

Tabla 3. Inducción de citoquinas por parte de *P. gingivalis* Fuente: Lamont RJ, et al

Con lo anterior se puede decir que la presencia de *Porphyromonas gingivalis* está altamente relacionado con el desarrollo de la artritis reumatoide, debido a que en la AR se considera que la formación de anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico, es un determinante para el inicio y progresión de la enfermedad y como se ha mencionado esta bacteria tiene la capacidad de desaminar la arginina y catalizar a citrulina, dando como resultado la posible formación de dichos anticuerpos, por lo que es acertado pensar que la periodontitis es un factor de riesgo para desarrollar una enfermedad autoinmune como la artritis reumatoide.(72)

En el siguiente gráfico se observa una hipótesis que compara y relaciona la producción de Anti CCP por medio de la citrulinación de las PAD humanas y bacterianas de *P. gingivalis*.

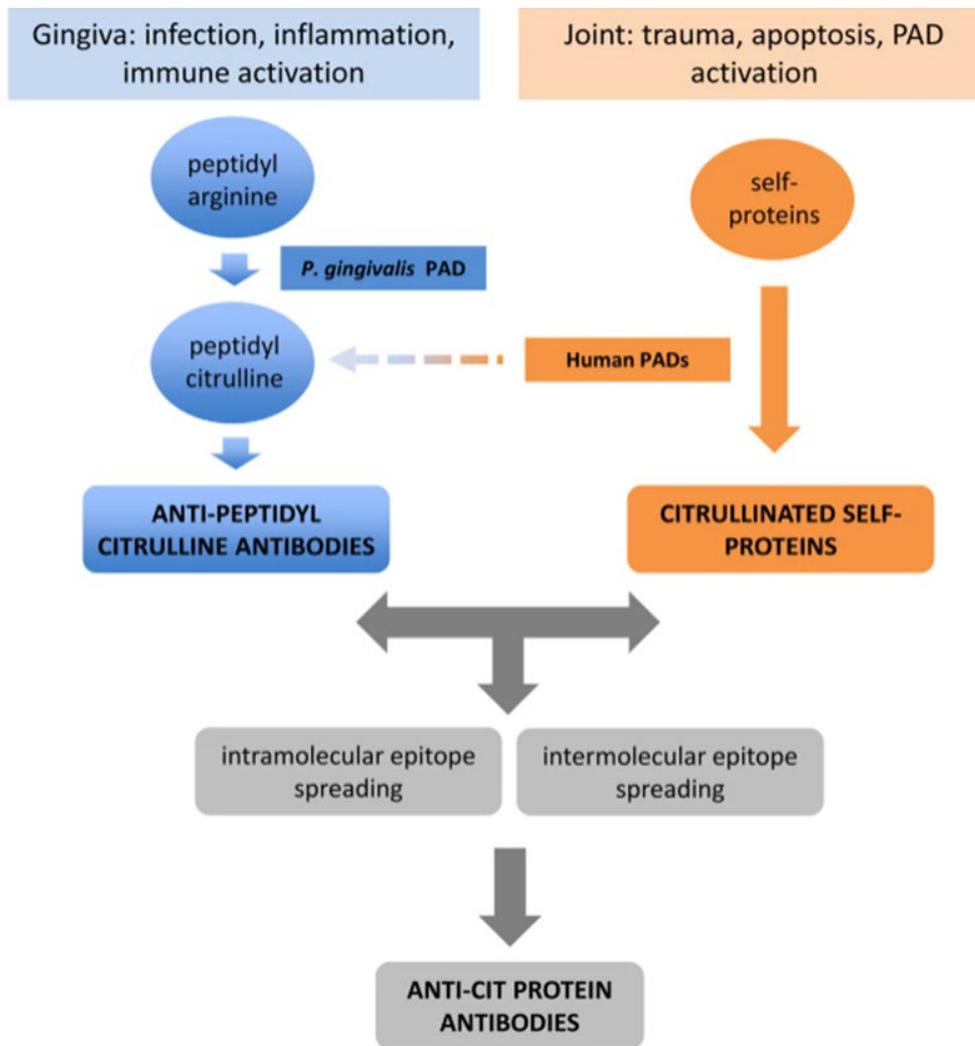


Gráfico 6. Hipótesis de la citrulinación de arginina Fuente: Manga P, et al

9. Discusión

Es importante discutir la forma en que se recopiló la información para el desarrollo de la investigación, si bien la mayor parte de los referentes son artículos tanto experimentales como de revisión, los libros y manuales también cumplen un papel fundamental para la escritura de la monografía, las bases de datos que se usaron, tienen un alto reconocimiento en la comunidad científica por lo que las investigaciones son verídicas y de alta confianza, los idiomas escogidos son el español en menor cantidad y el inglés con una mayor frecuencia gracias a que la información brindada es accesible para diversos públicos al ser una lengua universal y el año de publicación nos demuestra que el tema general y específico de la revisión ha tenido gran impacto a través de los años y se puede observar la evolución de las diferentes hipótesis, sin embargo, también se ve como un problema al no tener tanta actualización de los temas

referentes a la investigación, así como el acceso a referentes de excelente calidad e innovadores por cuestiones económicas, al no poder remunerar a las revistas científicas que los publican.

P. gingivalis ha sido ampliamente reconocido como patógeno periodontal cuya presencia es baja o nula en pacientes sanos, mientras que en pacientes con formas severas de la enfermedad su presencia es mucho mayor. En estudios con modelos animales, *P. gingivalis* actúa como patógeno clave en la formación de una microflora patógena, siendo este el último y más reducido componente dentro del microbioma oral normal (73). *P. gingivalis* posee una amplia variedad de factores de virulencia en los que se encuentran las fimbrias, la cápsula de exopolisacáridos, el lipopolisacárido atípico y enzimas degradantes como las cistein-proteasas (74). Estas enzimas conocidas como gingipainas poseen una actividad proteolítica similar a la tripsina y están asociadas con el daño tisular y la alteración inmunológica, presentes en la enfermedad periodontal (70,75,76). Recientemente se identificó a *P. gingivalis* como el único agente infeccioso en el hombre capaz de sintetizar la enzima homóloga a la PAD humana, conocida como PPAD, capaz de citrulinar proteínas (77,78). Sin embargo, la enzima PAD humana y PPAD presentan ciertas diferencias, por ejemplo, esta última requiere de un pH alcalino y no es dependiente de los niveles de Calcio para activarse. La enzima PPAD tiene la capacidad de catalizar la citrulinación de los residuos de arginina C-terminal y deaminar la arginina libre, contrario a la enzima PAD humana (72,79).

También se logró establecer que este periodontopatógeno es capaz de realizar el proceso de citrulinación ya sea, por medio de las enzimas PPAD, o por medio de las enzimas PAD del hospedero. Las enzimas gingipainas de *P. gingivalis* generan el sustrato de las enzimas PPAD al cortar los residuos de arginina de las proteínas, lo que sugiere un sistema integral metabólico de este microorganismo (79). La función fisiológica de las enzimas PPAD es aún desconocida, sin embargo, se ha observado su capacidad de inactivar hemaglutininas, como un posible método para obtener un suministro constante de nutrientes provenientes de los vasos sanguíneos (71). Es posible que estas enzimas también intervengan en la defensa bacteriana contra los neutrófilos y contrarrestar la acidificación del medio a través de la producción de amonio (71,77).

Se ha propuesto que esta bacteria puede estimular la activación de las enzimas PAD humanas

por medio del aumento de las concentraciones intracelulares de Calcio (71,80). Adicional a ello, se ha propuesto que puede estimular la citrulinación local gracias a la inducción de la infiltración de neutrófilos activados y trampas extracelulares de neutrófilos (en inglés, NETs), producto de la infección al tejido periodontal (81). Las NETs son fibras extracelulares en forma de red que atrapan tanto bacterias como hongos (82,83) cuya formación requiere la citrulinación de histonas para descondensar y desempaquetar la cromatina y así poder estructurar las fibras, mediada por la enzima PAD derivada de los neutrófilos (PAD-4) (84). Es así que la exposición constante de la enzima PAD-4 en dicho tejido como componente de la respuesta leucocitaria a la invasión bacteriana puede inducir el aumento de la citrulinación de proteínas más allá de las histonas de los neutrófilos (81). Estas posibles vías de generación de autoantígenos, junto con la capacidad de citrulinación de proteínas propias de la bacteria, se consideran como fuentes potenciales en la producción de autoantígenos que podrían desencadenar la enfermedad. Estas evidencias en conjunto sugieren una influencia de la enfermedad periodontal y la AR entre sí mediada por la citrulinación, accionada por *P. gingivalis* (71,80,81).

La periodontitis se describe como una enfermedad infecciosa e inflamatoria, que afecta el tejido gingival de forma crónica y en algunos casos llegar a la pérdida de piezas dentales tal como lo explica Carvajal (14), uno de los microorganismos que mayormente está implicado en el desarrollo de esta infección es *Porphyromonas gingivalis* un anaerobio Gram negativo que frecuentemente se encuentra en la cavidad oral, esta bacteria cuenta con diferentes factores de virulencia los cuales utiliza para la invasión de las células gingivales como las fimbrias específicamente las tipo II y IV ya que se han visto involucradas en la progresión de la enfermedad, mencionado por Ramos (1), evadir al sistema inmune como la cápsula y producir citoquinas proinflamatorias para favorecer un ambiente inflamatorio y seguir aumentando condiciones favorables para su replicación por medio de la producción de gingipainas, en concordancia con el autor Shaun (11), así como las endotoxinas presentes en la membrana celular, las cuales son capaces de generar interleucinas como IL-18 y IL-1 β , y prostaglandinas tipo E, provocando el aumento en la inflamación y por ende la destrucción del tejido gingival, como lo concluye Ramos (1). Inicialmente la periodontitis presenta sintomatología similar a una gingivitis, evidenciando un aumento en la irrigación de los vasos sanguíneos presentes en la cavidad bucal, para posteriormente con los mecanismos de acción anteriormente mencionados llegar a la destrucción de las células gingivales ocasionando la cronicidad de la enfermedad.

La respuesta inmunológica que se da a partir de la periodontitis producida por *P. gingivalis*, da condiciones favorables para que se dé la formación de anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico por medio de diferentes mecanismos, el primero de ellos, es gracias a la presencia de la enzima peptidil arginina deaminasa (PPAD) la cual investigaciones como la de Lunar (12) da como resultado que hasta el momento esta procariota es la única en su grupo filogenético capaz de sintetizarla, sin embargo se debe tener en cuenta que difieren en algunos aspectos como el pH que debe ser alcalino y la no necesidad de calcio para su activación en comparación con la PAD producida por los humanos concordando con diferentes autores como McGraw (77), Wegner (78), Batool (79), Koziel (72) y Mangat (71), igualmente también se ha descrito la infección dada por *P. gingivalis* puede llegar a aumentar los niveles intracelulares de calcio debido al daño tisular que causa en la cavidad oral lo que conlleva a que haya una activación de las PAD humanas como lo expuso Mangat (71) y Rodríguez (80), así mismo la citrulinización de las histonas de los neutrófilos por parte de la PAD-4 al momento de la respuesta inmune que se genera por la periodontitis al existir una infiltración neutrofílica más conocida como NETs al formar una red que atrapa tanto bacterias como hongos, lo que conlleva a que haya un aumento en la citrulinización de proteínas más allá de las histonas Farquharson (81).

La relación entre la AR y la periodontitis comenzó a discutirse hace aproximadamente 50 años (85), ya que comparten características como el daño óseo, la inflamación crónica, la presencia del alelo HLA-DRβ1 en los pacientes afectados y, aunque no hay una relación específica entre estas dos enfermedades, se ha reportado una mayor prevalencia de periodontitis en pacientes con AR (10). Esto sumado a los estudios epidemiológicos realizados que destacan la asociación entre la enfermedad periodontal y la AR, los cuales demuestran la alta probabilidad de los pacientes con enfermedad periodontal en desarrollar AR y viceversa, independientemente de las condiciones de higiene oral de los pacientes que padecen dicha enfermedad autoinmune (13,86-91).

Estos datos encontrados contribuyen al planteamiento de la hipótesis que se da al relacionar la presencia de *Porphyromonas gingivalis* con el desarrollo de artritis reumatoide por medio de la presencia de la enzima peptidil arginina deaminasa al generar anticuerpos anti péptido

citrulinado cíclico mediante diferentes mecanismos que llevan al cambio postrasduccional de arginina a citrulina en proteínas como la filagrina o el fibrinógeno por mencionar algunas, presentes en el tejido sinovial como lo dijo Gómez (36), además de este factor que en esta investigación se considera como el más importante, también se han encontrado similitudes entre la periodontitis causada por *P. gingivalis* y la artritis reumatoide como el daño óseo que se genera, la respuesta inflamatoria crónica exacerbada y factores genéticos como la presencia del alelo HLA-DRβ1 mencionado por Mikuls (10), de igual forma se encuentra información que atribuye a la periodontitis como un precedente a la artritis reumatoide y viceversa sin tener en cuenta las condiciones de higiene de los pacientes como lo exponen Mercado, Arkema, Abdelsalam, Gleissner, Kässer y Cooles en sus artículos (13,86-91).

10. Conclusiones

Tras recopilar, estudiar y analizar la información encontrada en la literatura se puede concluir que aún se necesitan más investigaciones experimentales que incluyan estudios epidemiológicos que permitan entender de una mejor manera la relación que se da entre *Porphyromonas gingivalis* y la formación de anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico, ya que existen gran cantidad y variedad de evidencia teórica que confirma esta hipótesis más no hay un sustento experimental que compruebe lo anteriormente planteado.

Sin embargo *Porphyromonas gingivalis* cuenta con una gran variedad de factores de virulencia como endotoxinas, fimbrias, gingipainas, que estimulan la respuesta inmune y así mismo la inflamatoria lo que conlleva a que haya una rápida progresión y cronicidad en la enfermedad periodontal, donde es uno de los principales patógenos causantes de dicha infección bucal, de igual forma la presencia de un mecanismo de acción usado para aumentar la inflamación como la enzima peptidil arginina deaminasa también está implicado en la formación y desarrollo de anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico ya sea de forma directa es decir con su propia PPDA o indirecta activando la PAD humana.

Es necesario realizar investigaciones epidemiológicas en Colombia para hacer una comparación y relación entre la periodontitis crónica causada por *P. gingivalis* y la AR. Existen bases teóricas que expresan la formación de anticuerpos anti-péptido citrulinado por

parte de *P. gingivalis* teniendo en cuenta el mecanismo de acción de las PPAD, uno de sus principales factores de virulencia, además de crear ambientes para la producción de dichos anticuerpos por parte de la PAD humana.

P. gingivalis dispone de de gran variedad de factores de virulencia para colonizar la cavidad bucal hasta llegar a desencadenar cronicidad. Padecer de periodontitis crónica causada por *P. gingivalis*, crean ambientes optimos para establecer relación con el desarrollo y/o progresión de AR

11. Referencias

1. Ramos D, Moromi H, Martínez E. Porphyromonas gingivalis: patógeno predominante en la periodontitis crónica. Odontol. Sanmarquina [Internet] 2011 [Citado 2021 23 Sep]; 14(1): 34-38 Disponible en:
https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/odontologia/2011_n1/pdf/a11.pdf
2. Reyes L. *Porphyromonas gingivalis*. Trends in Microbiology. [Internet] 2021 Apr [Cited 2021 23 Sep]; 29(4): 376-377
3. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of *Porphyromonas gingivalis* via Toll-Like Receptors. *Front Biosci*. [Internet] 2019 Jul [Cited 2022 20 Feb]; 9:262 Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6657652/>
4. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2019 Apr 9];423(6937):356–61. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12748655>
5. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to Citrullinated Proteins in Rheumatoid Arthritis. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Apr 10];26(1):651–75. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173373>
6. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. [Internet]. 2010 [cited 2019 Apr 10]; 233(1):34–54.

Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x>

7. Feng L, Zubing L, Yining W, Bin S, Zhongcheng G, Xiangrong C. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role on the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Medical Hypotheses* [Internet] 2009 [Citado 2021 Sep 15]; 72 (6): 732-735 Available in:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987709000504?via%3Dihubscien>
<cedir%20ect.com/science/article/abs/pii/S0306987709000504?via%3Dihub>
8. Facultad de odontología sede Bogotá. Guía de Atención en Periodoncia. Universidad Nacional. [Internet] 2013 [Citado 2020 Sep 21]. Disponible en:
http://www.odontologia.unal.edu.co/docs/habilitacion/guia_atencion_periodoncia_abril_2013.pdf
9. Diaz, A. Efecto de *Porphyromonas gingivalis* en la Activación y Adhesión de Plaquetas Humanas en Co-cultivo con Células Endoteliales de Arteria Coronaria Humana. Universidad del Bosque [Internet] 2018 Nov [Cited 2022 20 Mar]; 333 (1): 1-9 Available in:
https://repositorio.unbosque.edu.co/bitstream/handle/20.500.12495/2202/Díaz_Real_María_Al
ejandra_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 May;66(5):1090–100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782175/>
11. Shaun M, Antonette G, Rachelle M, Carlos A, Hansel M, Gingipain-dependent interactions with the host are important for survival of *Porphyromonas gingivalis*. *Front Biosci*. [Internet] 2008 May [Cited 2022 10 Feb]; 13 (32): 15-38. Available in:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3403687/>
12. Lunar I, Cascales E. Molecular Strategies Underlying *Porphyromonas gingivalis* Virulence. *JMB*. [Internet] 2021 Apr [Cited 2021 23 Sep]; 433(7)
13. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between

rheumatoid arthritis and periodontal disease? J Clin Periodontol. 2000 Apr;27(4):267–72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10783841/>

14. Carvajal Paola. Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral [Internet]. 2016 Ago [citado 2022 Mar 15]; 9(2): 177-183. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072016000200016&lng=es

15. Botoreo J, Bedoya E. Determinantes del Diagnóstico Periodontal. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral. [Internet] 2010 [Citado 2020 Sep 18]; 3(2); 94- 99. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v3n2/art07.pdf>

16. Nagpal R, Yamashiro Y, Izumi Y. The Two-Way Association of Periodontal Infection with Systemic Disorders: An Overview. Mediators Inflamm. 2015;2015:1–9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339142/>

17. Burska AN, Hunt L, Boissinot M, Strollo R, Ryan BJ, Vital E, et al. Autoantibodies to Posttranslational Modifications in Rheumatoid Arthritis. Mediators Inflamm. [Internet] 2014 [cited 2019 May 28]; 2014:1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782594/>

18. Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. J Immunol. [Internet] 1999 Jan [cited 2020 Jul 30];162(1):585–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9886436/>

19. Anderton SM. Post-translational modifications of self antigens: implications for autoimmunity. Curr Opin Immunol. [Internet] 2004 Dec [cited 2019 29 May];16(6):753– 8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15511669/>

20. Quirke A-M, Fisher BAC, Kinloch AJ, Venables PJ. Citrullination of autoantigens: Upstream of TNF α in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. FEBS Lett. [Internet] 2011 Dec [cited 2020 Aug 18];585(23):3681–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704035/>

21. Sebbag M, Moinard N, Auger I, Clavel C, Arnaud J, Nogueira L, et al. Epitopes of human fibrin recognized by the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins. *Eur J Immunol*. [Internet] 2006 Aug [cited 2020 Aug 13];36(8):2250–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16838278/>
22. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. [Internet] 2012 Dec [cited 2019 Mar 25];18(13 Suppl):S295-302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23327517/>
23. Nissim A, Winyard PG, Corrigan V, Fatah R, Perrett D, Panayi G, et al. Generation of neoantigenic epitopes after posttranslational modification of type II collagen by factors present within the inflamed joint. *Arthritis Rheum*. [Internet] 2005 Dec [cited 2019 May 3];52(12):3829–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16329077/>
24. Bright R, Proudman SM, Rosenstein ED, Bartold PM. Is there a link between carbamylation and citrullination in periodontal disease and rheumatoid arthritis? *Med Hypotheses* [Internet]. 2015 Jun [cited 2020 Jul 27];84(6):570–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987715001115>
25. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbender KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. [Internet] 2009 Nov [cited 2020 Jul 25];61(11):1472–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2859449/pdf/nihms178426.pdf>
26. Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Auger I, Petit-Teixeira E, Clavel C, Nogueira L, et al. Clinical and pathophysiological significance of the autoimmune response to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*. [Internet] 2004 Nov [cited 2020 Aug 5];71(6):493–502. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X04001460>
27. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C, Chapuy-Regaud S, Al Badine R, Méchin M 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.* [Internet] 2007 Nov [cited 2020 Aug 10];56(11):3541–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17968929/>

28. Correa P, Tobón G, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, Camargo J, Et al. Anticuerpos anti-CCP en artritis reumatoidea: relación con características clínicas, citocinas Th1/Th2 y HLA-DRB1. *Biomédica* [Internet] 2004 [Consultado 9 de septiembre de 2020]; 24:140-152 Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/126068>.

29. Casillas F, Bonilla D, Murillo J, Corona E, Contreras M, Saucedo M, Et al. Anticuerpos antipeptido citrulinado cíclico (anti-CCP) en artritis reumatoide. *El Residente* [Internet] 2015 [Consultado 9 de septiembre de 2020]; 10(1): 12-17. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2015/rr151c.pdf>

30. Balsa A, Pascual D, Martín J. Anticuerpos anticitrulina en la artritis reumatoide. *Med Clin* [Internet] 2007 [Consultado 9 de septiembre de 2020]; 128(17):668-673. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-anticuerpos-anticitrulina-artritis-reumatoide-13102061>

31. Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses*. [Internet] 2009 Jun [cited 2020 Aug 25];72(6):732–5. Available from: https://www.researchgate.net/publication/24043414_Porphyrmonas_gingivalis_may_play_an_important_role_in_the_pathogenesis_of_periodontitis_associated_rheumatoid_arthritis

32. Del Río P. ACTIVIDAD BIOCIDA DE UN PROPOLIS CHILENO FRENTE A *Porphyromonas gingivalis*: ESTUDIO in vitro. Universidad de Chile [Internet] 2006 [Citado 2021 23 Sep]; 20-26 Disponible en: http://www.tesis.uchile.cl/tesis/uchile/2006/delrio_p/sources/delrio_p.pdf

33. Baka Z, György B, Géher P, Buzás EI, Falus A, Nagy G. Citrullination under physiological and pathological conditions. *Jt Bone Spine.* [Internet] 2012 Oct [cited 2019 Jun 20];79(5):431–6. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366145/\(7\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366145/(7))

34. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Chapter Two - Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. [Internet] 2020 [Cited 2021 23 Sep]; 120: 45-84
35. Bascones A, Figuera E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. [Internet] 2005 [citado 2020 Sep 20]; 17(3): 92-107. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/pdf/peri/v17n3/147enfermedades.pdf>
36. Gómez A. Anticuerpos anti-PCC. *Rev. Española de Reumatología*. [Internet] 2005 [Consultado 9 de septiembre de 2020]. 32(3): 85-87. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-anticuerpos-anti-pcc-13073663>
37. Gutiérrez E, Martínez M, Zapata M, Sánchez S. Artritis Reumatoide: Prevalencia, inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico. *MedPub* [Internet] 2012 [Consultado 9 de septiembre de 2020]; 8(1):3. Disponible en:
<https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/artritis-reumatoideprevalencia-inmunopatogenia-y-antgenos-relevantes-para-su-diagnostio.pdf>
38. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. [Internet] 2010 [cited 2020 Aug 3];62(9):2569–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20872595/>
39. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, et al. The Major Synovial Targets of the Rheumatoid Arthritis-Specific Antifilaggrin Autoantibodies Are Deiminated Forms of the - and -Chains of Fibrin. *J Immunol*. 2001 Mar;166(6):4177–84.
40. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Lüthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid

arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2503–11.

41. Kinloch A, Tatzer V, Wait R, Peston D, Lundberg K, Donatien P, et al. Identification of citrullinated alpha-enolase as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(6):R1421-9.

42. Jones V, Taylor PC, Jacoby RK, Wallington TB. Synovial synthesis of rheumatoid factors and immune complex constituents in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1984 Apr;43(2):235–9

43. Quirke A-M, Fisher BAC, Kinloch AJ, Venables PJ. Citrullination of autoantigens: Upstream of TNF α in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *FEBS Lett.* [Internet] 2011 Dec [cited 2020 Aug 18];585(23):3681–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21704035/>

44. Vander Cruyssen B, Cantaert T, Nogueira L, Clavel C, De Rycke L, Dendoven A, et al. Diagnostic value of anti-human citrullinated fibrinogen ELISA and comparison with four other anti-citrullinated protein assays. *Arthritis Res Ther.* [Internet] 2006 [cited 2020 Aug 20];8(4):R122. Available form: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16859515/>

45. Chapuy-Regaud S, Nogueira L, Clavel C, Sebbag M, Vincent C, Serre G. IgG subclass distribution of the rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated fibrin. *Clin Exp Immunol.* [Internet] 2005 Mar [cited 2020 Aug 23];139(3):542–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC18093>

46. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Dec 8 [cited 2019 Mar 15];365(23):2205–19. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1004965>

47. Marcinkiewicz J, Biedroń R, Maresz K, Kwaśny-Krochin B, Bobek M, Kontny E, et al. Oxidative modification of type II collagen differentially affects its arthritogenic and tolerogenic capacity in experimental arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 52(4):284–91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15467493/>

48. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GMC, van Veelen P a., et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci.* [Internet] 2011 [cited

- 2019 Jun 8];108(42):17372–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21987802/>
49. Eggleton P, Nissim A, Ryan BJ, Whiteman M, Winyard PG. Detection and isolation of human serum autoantibodies that recognize oxidatively modified autoantigens. *Free Radic Biol Med.* [internet] 2013 Apr [cited 2019 Jun 10];57:79–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584912018060>
50. Steinbrecher UP, Fisher M, Witztum JL, Curtiss LK. Immunogenicity of homologous low density lipoprotein after methylation, ethylation, acetylation, or carbamylation: generation of antibodies specific for derivatized lysine. *J Lipid Res.* 1984 Oct;25(10):1109–16.
51. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* [Internet] 2015 Jun [cited 2019 Jun 15];14(6):490–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997215000282>
52. Bax M, van Heemst J, Huizinga TWJ, Toes REM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics.* 2011 Aug;63(8):459–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3132380/>
53. O’Dell J. Rheumatoid arthritis. In: Goldman L, Schafer AI E, editor. *Goldman’s Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.
54. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1987 Nov [cited 2019 Apr 9];30(11):1205–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446635>
55. Nell VPK. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64(12):1731
56. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis.* 2001 Mar;60(3):223–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11171682/>

57. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033966/pdf/nihms263734.pdf>
58. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*. 1999 May;42(5):910–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/1529-0131%28199905%2942%3A5%3C910%3A%3AAID-ANR9%3E3.0.CO%3B2-D>
59. Klareskog L, Malmström V, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Immunol*. 2011 Apr;23(2):92–8.
60. 47. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA–DR (shared epitope)–restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):38–46.
61. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren A-K, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct;67(10):1488–92.
62. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3085–92.
63. Linn-Rasker SP. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):366–71.
64. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene–environment effects in anti–cyclic citrullinated peptide– positive rheumatoid arthritis: A nationwide case–control study in Denmark. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1446–53.

65. Lundström E, Källberg H, Alfredsson L, Klareskog L, Padyukov L. Gene environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: All alleles are important. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):1597–603.
66. Wernick RM, Lipsky PE, Marban-Arcos E, Maliakkal JJ, Edelbaum D, Ziff M. IgG and IgM rheumatoid factor synthesis in rheumatoid synovial membrane cell cultures. *Arthritis Rheum.* 1985 Jul;28(7):742–52.
67. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, et al. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res.* [Internet] 2014 Mar [Cited 2022 25 Feb]; 2014 (47) 60-68. Available in:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3984870/#>
68. Bostanci N, Belibasakis G. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiology Letters* [Internet] 2012 Aug [Cited 2022 20 Mar]; 333 (1): 1-9 Available in:
<https://academic.oup.com/femsle/article/333/1/1/586464?login=false>
69. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The Link Between Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis: An Updated Review. *Curr Rheumatol Rep.* [Internet] 2014 Jan [Cited 2022 26 Mar]; 16(3): 408 Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930831/>
70. Lamont RJ, Jenkinson HF. Life below the gum line: pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998 Dec;62(4):1244–63.
71. Manga P, Wegner N, Venables PJ, Potempa J. Bacterial and human peptidylarginine deiminases: targets for inhibiting the autoimmune response in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):209.
72. Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Mar;16(3):408.
73. Socransky SS, Haffajee AD. Effect of Therapy on Periodontal Infections. *J Periodontol.* 1993 Aug;64(8s):754–9.
74. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of

- Porphyromonas gingivalis. *Periodontol* 2000. 1999 Jun;20:168–238.
75. Kesavalu L, Holt SC, Ebersole JL. Trypsin-like protease activity of *Porphyromonas gingivalis* as a potential virulence factor in a murine lesion model. *Microb Pathog*. 1996 Jan;20(1):1–10.
76. Birkedal-Hansen H, Taylor RE, Zambon JJ, Barwa PK, Neiders ME. Characterization of collagenolytic activity from strains of *Bacteroides gingivalis*. *J Periodontal Res*. 1988 Jul;23(4):258–64.
77. McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun*. 1999 Jul;67(7):3248–56.
78. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Sep [cited 2019 Jul 29];62(9):2662–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20506214>
79. Batool H, Afzal N, Shahzad F, Kashif M. Relationship between rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J Med Radiol Pathol Surg*. 2016;2(6):11–4.
80. Rodríguez SB, Stitt BL, Ash DE. Cysteine 351 is an essential nucleophile in catalysis by *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase. *Arch Biochem Biophys*. 2010 Dec;504(2):190–6.
81. Farquharson D, Butcher JP, Culshaw S. Periodontitis, *Porphyromonas*, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2012;5(2):112–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2011.66>
82. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* (80-). 2004 Mar;303(5663):1532–5.
83. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Aug;5(8):577–82.
84. Neeli I, Khan SN, Radic M. Histone deimination as a response to inflammatory stimuli in neutrophils. *J Immunol*. 2008 Feb;180(3):1895–902.

85. Liubomorova I. State of periodontium in patients affected with rheumatism. *Stomatologia (Mosk)*. 1964;33 – 37.
86. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol*. 2001 Jun;72(6):779–87.
87. Arkema E V., Karlson EW, Costenbader KH. A Prospective Study of Periodontal Disease and Risk of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Sep;37(9):1800–4.
88. Abdelsalam SK, Hashim NT, Elsalamabi EM, Gismalla BG. Periodontal status of rheumatoid arthritis patients in khartoum state. *BMC Res Notes*. 2011;4(1):460.
89. Gleissner C, Willershausen B, Kaesser U, Bolten WW. The role of risk factors for periodontal disease in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Med Res*. 1998 Aug;3(8):387–92.
90. Kässer UR, Gleissner C, Dehne F, Michel A, Willershausen-Zönnchen B, Bolten WW. Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997 Dec;40(12):2248–51.
91. Cooles FAH, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May;23(3):233–40.