

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Asociación entre Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado con gravedad de enfermedad periodontal y Artritis Reumatoide, Hospital Gustavo A. Roviroa 2017-2019”

**Tesis para obtener el diploma de la
Especialidad en Medicina Interna**

Presenta:

Blanca Nohely Carlos Mancilla

Director:

**Dr. Francisco Olán
Éufrates Hernández Núñez**

Villahermosa, Tabasco.

Febrero 2021



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**
"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud



Dirección

Of. No. 0149/DACS/JAEP
11 de febrero de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Blanca Nohely Carlos Mancilla
Especialidad en Medicina Interna
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dra. Zoila Morales Ramos, Dr. Éufrates Hernández Nuñez, Dr. Cristo Miguel Flores Padilla, Dra. Alejandra Anlehu Tello, Mtro. Xavier Moreno Enríquez, impresión de la tesis titulada: **"Asociación entre anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado con gravedad en enfermedad periodontal y artritis reumatoide, Hospital Gustavo A. Rovirosa 2017-2019"**, para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Medicina Interna, donde funge como Director de Tesis el Dr. Francisco Olán.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez-López
Directora

DACS
DIRECCIÓN

- C.c.p.- Dr. Francisco Olán.- Director de tesis
- C.c.p.- Dr. Éufrates Hernández Nuñez.- sinodal
- C.c.p.- Dra. Zoila Morales Ramos.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Cristo Miguel Flores Padilla.- Sinodal
- C.c.p.- Mtro. Xavier Moreno Enríquez.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Alejandra Anlehu Tello.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC/MCML/MCE/XME/mgcc*

Miembro CUMEX desde 2008
**Consortio de
Universidades
Mexicanas**
UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Av. Crnel. Gregorio Méndez Magaña, No. 283
Col. Tamulte de las Barran
C.P. 86150, Villahermosa, Centro, Tab.

Tel.: (993) 3581500 Ext. 6314, e-mail: posgrado.dacs@ujat

www.dacs.ujat.mx

DIFUSION DACS

DIFUSION DACS OFICIAL

@DACSDIFUSION



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División
Académica
de Ciencias de
la Salud

Jefatura del
Área de Estudios
de Posgrado



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 10:00 horas del día 9 del mes de febrero de 2021 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"ASOCIACION ENTRE ANTICUERPOS ANTI-PEPTIDO CICLICO CITRULINADO CON GRAVEDAD DE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ARTRITIS REUMATOIDE, HOSPITAL GUSTAVO A. ROVIROSA 2017-2019 "

Presentada por el alumno (a):

Carlos Mancilla Blanca Nohely
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

1	7	1	E	5	6	0	0	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Especialidad en Medicina Interna

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Francisco Olan

Dra. Zoila Morales Ramos

Dr. Eufrates Hernández Nuñez

Dr. Cristo Miguel Flores Padilla

Dra. Alejandra Aniehu Tello

Mtro. Xavier Moreno Enríquez



Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 04 del mes de febrero del año 2021, el que suscribe, Blanca Nohely Carlos Mancilla, alumno del programa de la especialidad en Medicina Interna, con número de matrícula 171E56005 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“Asociación entre anticuerpos Anti-péptido cíclico citrulinado con gravedad de enfermedad periodontal y Artritis Reumatoide, Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez del 2017- 2019”**,” bajo la Dirección del Dr. Francisco Olán, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: blankcarlos_230592@hotmail.com Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo

Blanca Nohely Carlos Mancilla

Nombre y Firma

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS DE LA SALUD



JEFATURA DEL ÁREA DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello



DEDICATORIAS

A mi padre por guiarme con sabiduría y paciencia estando siempre conmigo y viéndome crecer. Ahora me doy cuenta de lo difícil que ha de haber sido estar ausente de ti, mientras tu seguías respaldándome, aunque yo cometía errores, en donde quiera que estés, "Gracias por nunca dejar de ayudarme". Te amo más que todas las palabras que puedan expresarlo, estoy orgullosa de siempre poder llamarte "mi padre".

Nos volveremos a ver compañero.

A mi madre, por su paciencia, amor, consejos, por ser el apoyo incondicional, el ejemplo para mi vida, siempre demostrándome que con el esfuerzo y dedicación se pueden lograr los objetivos, siendo la persona fundamental en mi vida.

A mis profesores, los cuales aportaron conocimientos, sabiduría. Siendo parte fundamental en mi formación, no solo como médico sino como persona.

A mi familia y amigos, de quienes siempre tuve un consejo y apoyo cuando más lo necesité.

A todas las personas que me han influenciado en mi vida, dándome los mejores consejos, guiándome y haciéndome mejor persona.



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIAS	3
INDICE GENERAL	8
ÍNDICE DE TABLAS	- 9-
ABREVIATURAS	9
RESUMEN	Error! Bookmark not defined.
ABSTRACT	Error! Bookmark not defined.
INTRODUCCIÓN	Error! Bookmark not defined.
MARCO TEÓRICO	Error! Bookmark not defined.
Antecedentes	Error! Bookmark not defined.
Definición Artritis Reumatoide	Error! Bookmark not defined.
Epidemiología	Error! Bookmark not defined.
Fisiopatología	Error! Bookmark not defined.
Manifestaciones clínicas	Error! Bookmark not defined.
Índice de actividad de Artritis Reumatoide	Error! Bookmark not defined.
Definición de Enfermedad Periodontal	Error! Bookmark not defined.
Epidemiología	Error! Bookmark not defined.
Fisiopatología	Error! Bookmark not defined.
Escalas de gravedad de enfermedad Periodontal	19
Papel de bacterias periodontopatogénicas	Error! Bookmark not defined.
Vías comunes en ambas enfermedades	21
Factores Genéticos y de riesgo comunes	21
Terapia común en ambas enfermedades	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	Error! Bookmark not defined.
JUSTIFICACIÓN	Error! Bookmark not defined.
OBJETIVOS	Error! Bookmark not defined.
General	Error! Bookmark not defined.
Específicos	Error! Bookmark not defined.
MATERIALES Y MÉTODOS	Error! Bookmark not defined.
Diseño del estudio	Error! Bookmark not defined.
Universo	Error! Bookmark not defined.
Población	Error! Bookmark not defined.



Muestra.....	Error! Bookmark not defined.
Criterios de inclusión:.....	Error! Bookmark not defined.
Criterios de exclusión:.....	Error! Bookmark not defined.
Instrumento y método de recolección de datos.....	Error! Bookmark not defined.
Instrumento.....	Error! Bookmark not defined.
Método de recolección de datos	Error! Bookmark not defined.
Análisis estadístico	Error! Bookmark not defined.
Consideraciones éticas.....	Error! Bookmark not defined.
RESULTADOS	Error! Bookmark not defined.
DISCUSIÓN.....	Error! Bookmark not defined.
CONCLUSIÓN.....	Error! Bookmark not defined.
RECOMENDACIONES.....	Error! Bookmark not defined.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	Error! Bookmark not defined.
ANEXOS.....	Error! Bookmark not defined.



ÍNDICE DE TABLAS

Cuadro 1: Clasificación de variables	P28
Cuadro 2. Cuadro de variables	p. 29
Tabla 1. Características generales de los pacientes	p. 33
Tabla 2. Datos descriptivos edad e IMC	p. 34
Tabla 3. Escalas de actividad de AR SDAI y DAS 28	p. 35
Tabla 4. Correlación de escalas de AR con alteraciones periodontales y títulos de Anti CCP	p.37
Tabla 5. Asociación entre escalas de actividad de AR y alteraciones periodontales	p.40



ABREVIATURAS

Abreviación	Significado
AR	Artritis Reumatoide
EP	Enfermedad Periodontal
APF	Anticuerpos antifactor perinuclear
AKA	Anticuerpos antiqueratina
AFA	Anticuerpos antifilagrina
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
TNF- α	Factor de necrosis -alfa
HLA DRB1	Antígeno leucocitario humano
FR	Factor Reumatoide
PAD	Peptidil arginil deiminasa
CCP	Péptido cíclico citrulinado
ACPA	Anticuerpos antiproteínas citrulinadas
ADI	Arginina deiminasa
PCR	Proteína C reactiva
MHC	Complejo principal de Histocompatibilidad
CD4	Cúmulo de Diferenciación
CDAI	Índice de actividad clínica de la enfermedad
SDAI	Índice de Actividad de Enfermedad Simplificado
DAS 28-PCR	Disease Activity Score-28 C-Reactive Protein
ACR	American College Rheumatology
EULAR	European League Against Rheumatism
OMS	Organización mundial de la salud
ICA	Grado de inserción clínica
rRNA	Ácido ribonucleico ribosomal
LPS	Lipopolisacáridos
LDL	Lipoproteínas de alta densidad
NK	Natural Killer
RR	Riesgo relativo
IC	Intervalo de confianza
OA	Osteoartritis
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
FARME	Fármacos modificadores de enfermedad
OR	Odds Ratio
AINE	Antiinflamatorio no Esteroideo
ADN	Ácido Dextrorribonucleico
IgG	Inmunoglobulina G
AC	Anticuerpo
RIC	Rango intercuantil
HbA1c	Hemoglobina Glucosilada
IT	Índice tabáquico



RESUMEN

La periodontitis crónica y la artritis reumatoide (AR) son desórdenes inflamatorios crónicos caracterizados por la destrucción de tejidos, la resorción ósea y la producción de citoquinas proinflamatorias, la presencia de inflamación de la mucosa han demostrado procesos asociados con la presencia de producción local de ACPA.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre parámetros periodontales relacionados con la gravedad de la enfermedad periodontal y la presencia y niveles de anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA) en Pacientes con artritis reumatoide (AR).

Materiales y métodos: Este estudio transversal incluyó a 321 pacientes con AR. Las características sociodemográficas y enfermedad de AR se registraron, así como títulos de ACPA. La enfermedad periodontal fue evaluada por parámetros de: índice de placa (PI), y niveles de inserción clínica. La presencia y los niveles de ACPA (resultado) y las variables de exposición se compararon tanto por valores paramétricos como por las pruebas no paramétricas y posteriormente se aplicó un modelo de regresión logística, para identificar asociación, siendo las variables dependientes el grado y estadio de la enfermedad periodontal, y las variables independientes el anticuerpo anti-CCP, la escala SDAI y la escala DAS28.

Resultados: las escalas SDAI y DAS28 y el anticuerpo anti-CCP no intervienen como factores en el grado de la enfermedad periodontal, sin embargo, el mismo modelo demuestra que el anticuerpo anti-CCP es el factor que se asocia significativamente con el estadio de la enfermedad, con una B 0.481 y una $p < 0.002$. No así como en el grado de la enfermedad.

Conclusiones: Las escalas de actividad de AR, SDAI y DAS28 y Títulos de anticuerpo anti-CCP no intervienen como factor pronóstico en el grado de la enfermedad periodontal, sin embargo, la presencia de los Anticuerpos anti-CCP y títulos altos se asociaron significativamente con el estadio de enfermedad periodontal.

Palabras clave: ACPA, obesidad, enfermedad periodontal, artritis reumatoide



SUMMARY

Chronic periodontitis and rheumatoid arthritis (RA) are chronic inflammatory disorders characterized by tissue destruction, bone resorption and the production of pro-inflammatory cytokines, the presence of mucosal inflammation have shown processes associated with the presence of local ACPA production.

Objective: The objective of this study was to evaluate the association between periodontal parameters related to the severity of periodontal disease and the presence and levels of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods: This cross-sectional study included 321 patients with RA. The sociodemographic characteristics and disease of RA were recorded, as well as ACPA titles. Periodontal disease was improved by parameters of: plaque index (PI), and levels of clinical attachment. The presence and levels of ACPA (result) and the exposure variables were compared both by parametric values and by non-parametric tests and subsequently a logistic regression model was applied to identify association, the dependent variables being the degree and stage of periodontal disease, and the independent variables the anti-CCP antibody, the SDAI scale and the DAS28 scale.

Results: the SDAI and DAS28 scales and the anti-CCP antibody do not intervene as factors in the degree of periodontal disease, however, the same model shows that the anti-CCP antibody is the factor that is associated with the stage of the disease, with a B 0.481 and a $p < 0.002$. Not as well as in the degree of the disease.

Conclusions: The activity scales of AR, SDAI and DAS28 and anti-CCP antibody titers do not intervene as a prognostic factor in the degree of periodontal disease, however, the presence of anti-CCP antibodies and high titers were significantly associated with the stage of periodontal disease.

Key words: ACPA, obesity, periodontal disease, rheumatoid arthritis



MARCO TEÓRICO

- Introducción:

La periodontitis crónica y la artritis reumatoide (AR) son desórdenes inflamatorios crónicos caracterizados por la destrucción de tejidos, la resorción ósea y la producción de citoquinas proinflamatorias, daño en el tejido blando, respuesta inmune celular y humoral similar y un fondo genético común (1). La AR ha sido asociada con la enfermedad periodontal (EP) en el siglo XIX, cuando Benjamin Rosh (un político y físico americano) defendía que "*la extracción de todos los dientes era un cura para el reuma*". Esta práctica, común en el siglo XX, concluyó en 1930, cuando se vio que la exodoncia de los dientes no era la solución al tratamiento de la artritis reumatoide (2).

En 1952, la asociación médica americana aclaró que esta práctica no estaba basada en la evidencia y que, por tanto, no debería ser considerada un tratamiento para reducir la severidad o los síntomas de la AR. Como consecuencia a todo esto, se ha planteado la hipótesis de que la EP está asociada con el desarrollo de AR (3).

La Primer descripción de AR (inicialmente denominada "primaria gota asténica ") en 1800 por Augustin Jacob Landré-Beauvais. Alfred Garrod en 1859 propuso el nombre de "artritis reumatoide" para enfermedades previamente conocidas como artritis reumáticas crónicas y gota reumática, y proporcionó una descripción clínica detallada para distinguir AR de gota. Al establecerse como entidad independiente, se trató de identificar la etiología. Por su característica inflamatoria, se pensó que la etiología era infecciosa, lo que condujo a la búsqueda de organismos microbianos en las articulaciones de pacientes con AR (4). Entre 1887 y principios de 1900, investigadores describieron diferentes bacterias en líquido sinovial y tejido de pacientes con AR, sin embargo, con resultados inconsistentes y no reproducibles (5). Estas investigaciones iniciales alimentaron la idea de que la AR tenía un origen infeccioso, debido a bacterias dentro la misma articulación o por una toxina producida por microorganismos en alguna otra parte del cuerpo. A fines del siglo XIX, se aceptaba ampliamente que una infección en alguna parte del cuerpo podría tener efectos sobre un sitio anatómico diferente. Esto apoyo la especulación de que, similar a otras enfermedades crónicas, la AR era resultado de la diseminación de microorganismos desde sitios distantes de un foco de infección, se describieron senos nasales, intestino, pulmones, tracto genitourinario y boca, en su momento fue conocida como la teoría de la infección focal, definió la causa y el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, incluida AR, por varias décadas a principios de 1900 (6).

En 1891, Willoughy D. Miller fue quien describió por primera vez que los patógenos orales pueden generar enfermedades locales y sistémicas. William Hunter en 1900, destaco que la cavidad oral era un foco importante de infección y podía generar enfermedades en sitios distantes. Con estas descripciones, la sepsis oral (incluyendo caries, gingivitis, estomatitis, periodontitis y amigdalitis) fue considerada un foco principal de infección y potencial causa de enfermedades sistémicas con etiología desconocida como AR (7).

Fue John W. Riggs en 1875 quien describió la enfermedad periodontal (EP) o periodontitis, que se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria crónica igual que AR y podía ser desencadenada por bacterias que afectan los tejidos de soporte de los dientes, incluido el hueso alveolar. Se caracteriza por ser el resultado de la disbiosis de microbiota oral que puede conducir a la pérdida de dientes (8). Debido a que el sitio de implantación de los dientes también es una articulación, inicialmente se pensó que la destrucción de la membrana periodontal y el hueso alveolar en pacientes con AR y piorrea alveolaris formaban parte de un mismo daño generado por AR que afecta la articulación dentoalveolar. Sin embargo, con la teoría de la infección focal inclinó a pensar en la periodontitis como causa (no como consecuencia) de AR a principios de 1900 (9). En la década de los años sesenta, Nienhuis y



Mandena describieron unos anticuerpos presentes en el 50% de los pacientes con AR, como los anticuerpos antifactor perinuclear (APF) de tipo gammaglobulina (IgG), dirigidos contra los gránulos queratohialinos perinucleares, precursores de la queratina de las células epiteliales, encontrando una sensibilidad del 49 al 91% y una especificidad del 73 al 99%. Años más tarde, en 1976, Young describió los anticuerpos antiqueratina (AKA), con sensibilidad del 36 al 59% y especificidad que va del 88 al 99%. Tiempo después, se demostró que tanto los APF como los AKA iban dirigidos contra una proteína relacionada con la filagrina y la profilagrina humanas, por lo que se les denominó "anticuerpos antifilagrina" (AFA). Posteriormente, se encontró que estos anticuerpos se dirigían contra ciertos fragmentos citrulinados de filagrina, y evidenciaron que la citrulinación era necesaria para que las moléculas de filagrina fuesen reconocidas por los autoanticuerpos específicos de la AR. (10)

Entre 1960 y 1990, se describen características de inmunopatogénesis de periodontitis, sugiriendo similitudes con enfermedades autoinmunes y en especial AR. Se describieron mecanismos comunes de daño tisular inmunomediado, citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α , deposición de complejos inmunes y el rol del complemento. La asociación con los alelos HLA-DRB1 vinculados también a AR, y las células protagonistas de la respuesta inmune, predominando las células B y las células plasmáticas, en los sitios afectados en periodontitis crónica autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-colágeno presentes en la lesión periodontal, y se puede detectar FR en lesiones periapicales dentales de pacientes con AR (11).

Las similitudes entre AR y EP fueron reconocidas por primera vez por Snyderman y McCarty en 1999, se describió un patógeno periodontal (*Porphyromona gingivalis*) la cual secreta una peptidilarginina enzima similar a la Peptidil arginil deiminasa (PAD), se pensaba era equivalente a las PAD humanas en el momento (12). Las enzimas PAD son responsables de generar proteínas citrulinadas, objetivos principales de autoanticuerpos en la AR, se planteó la asociación de que la enfermedad periodontal desencadena AR a través por producción de antígenos citrulinados por *P. gingivalis*. En la última década, numerosos estudios epidemiológicos, han informado una asociación positiva de AR con EP en comparación con controles sanos (13). Evidencia convergente y reproducible presenta un papel claro y específico de algunos patógenos en iniciar el proceso infeccioso periodontal, amplificar y perpetuar la respuesta en artritis reumatoide. Las propiedades enzimáticas únicas del patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis* y otros recientemente descritos y su contribución a la carga de péptidos cíclicos citrulinados está ahora bien establecida el impacto de la infección localizada, como la periodontitis, y en la conformación de respuestas inmunitarias específicas de péptidos anti-citrulinados que tienen un papel clave en el pronóstico, tratamiento, prevención y evaluación de riesgos en ambas enfermedades (14). Desde hace más de medio siglo se ha utilizado el factor reumatoide como ayuda en el diagnóstico de esta enfermedad, con especificidad no muy alta. El diagnóstico y tratamiento precoz y a veces agresivo, de esta enfermedad, previene en gran medida la deformidad articular que a su vez lleva a la invalidez, aunado con otros factores propios de la enfermedad y el tratamiento, contribuyen a mala calidad de vida de estos pacientes. Durante años se conocía que los anticuerpos antiqueratina estaban presentes en el suero de los pacientes con artritis reumatoide. Recientemente se descubrió que reconocían un epítipo de citrulina. Los anticuerpos Ig-G contra un péptido sintético con citrulina conocido como péptido cíclico citrulinado (PCC) han probado ser superiores que el factor reumatoide o los anticuerpos antiqueratina para diferenciar la artritis reumatoide de otras enfermedades autoinmunes. La sensibilidad con este procedimiento se considera en 76% y la especificidad en 99%, la mayoría de los pacientes con AR tienen anticuerpos contra proteínas citrulinadas (conocido como ACPA) (15). La citrulinación se refiere a un proceso enzimático



mediado por las peptidilarginina deiminasa (PAD) en que residuos de arginina se deaminan para generar residuos de citrulina. Cinco PAD han sido identificado en humanos (PAD1-4 y 6), pero solo PAD1-4 tiene actividad citrulinante. PADs son enzimas dependientes de calcio. Se identificaron cuatro, cinco y seis sitios de unión a calcio en la estructura de PAD1, PAD4 y PAD2, respectivamente, con cambios conformacionales inductores de unión al calcio requerido para generar el sitio activo hendido (16). Los PAD son altamente específicos para residuos de peptidilarginina, que requiere al menos un resto de aminoácido adicional N-terminal para el sitio de modificación y que, por tanto, estas enzimas solo pueden citrulinar residuos de arginina dentro de las cadenas de polipéptidos pero no en su residuo terminal (es decir, son endodeaminasas). Diferente de las arginina deiminasas (ADI), que catalizan deaminación de L-arginina libre, los PAD no pueden generar citrulina a partir de L-arginina libre (17). PAD 2, 3 y 4 forman homodímeros, mientras que PAD1 es monomérico en solución. Cada monómero PAD contiene un dominio catalítico C-terminal y un dominio N-terminal involucrado en la unión del sustrato y interacciones proteína-proteína (18). Los PAD están altamente conservados y comparten una secuencia del 50% al 55% identidad, pero exhiben preferencias de sustrato distintas y expresión tisular (19). La citrulinación es un proceso normal en múltiples tejidos en humanos, más de 200 proteínas están citrulinadas en diferentes tejidos humanos sanos, con niveles más altos encontrados en cerebro y pulmones (20).

.-Antecedentes:

Varios estudios indican una asociación epidemiológica entre periodontitis y artritis reumatoide, incluso después de ajustar factores de riesgo comunes como fumar. En un fenotipo clínico distinto de la artritis reumatoide, los anticuerpos anti-proteína citrulinada (ACPA) sirven como marcadores de diagnóstico, ya que se detectan en el suero antes del inicio de la enfermedad y sus niveles séricos se correlacionan fuertemente con la gravedad de la enfermedad (44).

Un estudio reciente mostró que los pacientes con artritis reumatoide, particularmente aquellos con artritis reumatoide positiva para ACPA, tienen mayor frecuencia de periodontitis que los pacientes de control con osteoartritis. Además, en estos pacientes la detección de *P. gingivalis* en muestras de biofilm subgingival se asociaron con mayores niveles de ACPA independientemente del estado de fumador (45).

Un metaanálisis reciente encontró que los pacientes con AR tenían un riesgo 13% mayor de periodontitis en comparación con los controles sanos, que van del 4 al 23% (RR: 1,13; IC del 95%: 1,04, 1,23; $p = 0,006$) (46). Un estudio de casos y controles del Medical Biobank del norte de Suecia encontró que la periodontitis, caracterizada con pérdida marginal de la mandíbula, precede al inicio clínico de la AR (47). Aunque no todos los estudios han confirmado esta asociación, comparando con controles sanos o con pacientes con osteoartritis (OA). A pesar de las diferencias metodológicas que pueden explicar sus discrepancias, una relación causal entre la AR y la periodontitis puede ser difícil de mantener basándose únicamente en estudios de asociación. Una advertencia importante en la asociación epidemiológica entre la AR y la periodontitis es que la EP es probablemente la enfermedad infecciosa crónica más frecuente en humanos en todo el mundo. La tasa general de EP en la población adulta de EE. UU. es del 47%, con un 38% mayor de 30 años y un 64% mayor de 65 o periodontitis moderada, las formas graves de periodontitis afectan al 11,2% de la población mundial. población adulta (48). Teniendo en cuenta que casi la mitad de la población adulta tiene alguna forma de EP,



resulta complejo demostrar una relación causal con la AR, ya que su prevalencia es de solo 0.5-1% de la población adulta y el riesgo relativo de periodontitis en pacientes con AR es solo 1.13 en comparación con controles sanos, y de 1.10 en comparación con OA (49). Pese a estas diferencias adicionales estudios se han centrado en abordar si la periodontitis, y en patógenos periodontales particulares, pueden tener un papel mecanicista en la AR a través de la producción de antígenos citrulinados y desde entonces se ha acumulado evidencia para apoyar el concepto de una fuerte interrelación entre estas dos condiciones inflamatorias y la relación del tabaquismo con ambas afecciones ya que fumar también aumenta los niveles de citrulinación a través de aumentos en la enzima peptidilarginina deiminasa (PAD).

Un estudio de 6,616 individuos, se sometieron a cuatro exámenes médicos entre 1987 -1988 y a una evaluación de periodontitis entre 1996-1998, encontró que los que presentaron periodontitis moderada a severa superaban el doble del riesgo de AR comparado con quienes cuya periodontitis era leve o inexistente, descrito por el Dr. Jerry A. Molitor del departamento de medicina de la Universidad de Minnesota en Minneapolis. Esta investigación brotó de observaciones previas de individuos con AR con creciente tendencia a periodontitis y de personas con periodontitis con mayor riesgo a AR. El estudio del Dr. Molitor, descubrió que los individuos con periodontitis que dieron positiva la prueba de anti-CCP eran más proclives a presentar periodontitis moderada a severa y ser fumadores, lo cual es un factor de riesgo para ambos trastornos (50). Estos hallazgos sugieren que las bacterias bucales realmente podrían provocar AR o que una enfermedad periodontal podría desencadenar AR en personas con predisposición genética, la citrulinación de ciertas proteínas causa una respuesta inmunológica contra ellas. Los doctores asumieron que dicha enfermedad era resultado de la propia AR (manos rígidas y adoloridas tienden a dificultar la higiene bucal) o de los fármacos para tratarla (que suprimen la habilidad del sistema inmunológico para combatir bacterias orales dañinas), además, el síndrome de Sjögren junto con la AR merma la producción de saliva protectora, dejando la boca vulnerable a la enfermedad.

El estudio NHANES indicó que el 46 % de los adultos de edad igual o mayor a 30 años, en Estados Unidos, tienen periodontitis y, de estos, un 8,9 % presentan una periodontitis grave. La prevalencia de la periodontitis se asociaba significativamente con el incremento de la edad y con el sexo masculino. Se encontró además mayor prevalencia en hispanos (63,5 %) vs no hispanos negros (59,1%), seguidos por no hispanos americanos asiáticos (50.0%) y la más baja en no hispanos blancos (40.8%). Por otra parte, se encontró que la prevalencia era dos veces mayor en los estratos de menor nivel socioeconómico, definido por la pobreza o la educación, frente al nivel más alto (51).

Un estudio alemán del 2008 que examinaba la relación entre AR y salud oral analizó el estado de la higiene bucal en 57 pacientes de AR y 52 controles sanos (mediante exámenes completos). Se encontró que los individuos con AR eran casi ocho veces más proclives a periodontitis que los sanos, determinando que la higiene bucal por sí sola no explicaba tan alto riesgo. Otro estudio realizado en India, publicado en *Annals of the Rheumatic Diseases*, halló el doble de casos de periodontitis en 91 pacientes con AR en comparación con 93 pacientes sin AR. Como ninguna de las personas con artritis



había tomado FARME, no se podía culpar esta disparidad a la supresión inmunológica de esa clase de medicamentos. Los investigadores que estudiaron el vínculo entre AR y enfermedad periodontal han notado similitudes en los tejidos articulares y orales, así como en los procesos inflamatorios que los afectan. Además, las investigaciones muestran una conexión genética entre las dos. En un estudio publicado en *Journal of Periodontology*, científicos en Israel hallaron los genes HLA-DR4 (que se detectan con mucha frecuencia en las personas con AR) en 8 de cada 10 pacientes con periodontitis de rápido avance, comparado con un poco más de la tercera parte del grupo control (sano) (52).

En individuos serológicamente positivos, sin artritis, designado ACPA positivo en riesgo, la presencia de inflamación de la mucosa han demostrado procesos asociados con la presencia de producción local de ACPA. En poblaciones de riesgo, la producción local de autoanticuerpos relacionada con la AR está presente incluso en ausencia de autoanticuerpos en suero. Además, una proporción de individuos en riesgo exhibe producción local de ACPA de la mucosa en el pulmón, así como enfermedad radiográfica de pequeñas vías respiratorias, esputo hiper celularidad y aumento de la formación de trampa extracelular de neutrófilos. Otros sitios de mucosa en las personas en riesgo también exhiben producción de autoanticuerpos, inflamación y / o evidencia de disbiosis, como la proporción de individuos que exhiben dicha inflamación localizada asociada a la producción de ACPA es sustancialmente mayor que la probabilidad de que un individuo desarrolle AR futura (53).

En este año González Febles y colaboradores observaron una asociación significativa entre la presencia de anticuerpos anti-CCP y la gravedad de resultados periodontales con los niveles de inserción clínica (OR 1.483, $p = 0.036$), índice de placa media (OR 1.029, $p = 0.012$) y profundidad de la bolsa ≥ 5 mm (OR 1.021, $p = 0.08$). Los altos niveles de anticuerpos anti-CCP se asociaron con un nivel de inserción clínica media, índice de placa media, y profundidad de la bolsa ≥ 5 mm con un OR de 1.593 ($p = 0.043$), 1.060 ($p < 0.001$) y 1.031 ($p = 0.031$), respectivamente. Además, se encontró un aumento significativo de 4.45 U / mL en los niveles de anticuerpos anti-CCP ($p = 0.002$) en pacientes con AR para la bolsa ≥ 5 mm después de ajustar por edad, sexo, tabaquismo, tiempo de evolución de la enfermedad y actividad de la AR (54).

.-Artritis Reumatoide:

La AR es una poliartritis inflamatoria crónica de origen autoinmune y multifactorial caracterizada por sinovitis, depósito de fibrina y daño del cartílago, erosión del hueso subcondral e inflamación del tejido blando perióseo. Tiene una incidencia de 1% y cursa serológicamente con eritrosedimentación y proteína C reactiva elevada y anticuerpos específicos (factor reumatoide, anticuerpos contra proteínas citrulinadas). La etiología es multifactorial y la patogenia es muy extensa y aún no esclarecida por su complejidad, pero sí está comprobado que la presencia de autoanticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) es altamente específica de la AR y que constituyen predictores de mal pronóstico, su presencia se asocia a una AR más grave, que pueden tener gran importancia en su patogenia. El riesgo de padecer esta enfermedad se asocia a factores inmunogenéticos en el 50% de los casos y también existen factores ambientales como el hábito de fumar y el estrés que aumentan el riesgo de padecer AR (21).

El daño tisular y la inflamación en la articulación conlleva la activación de enzimas peptidil-arginin deiminasa (PAD)s humanas y la citrulinación de proteínas del huésped, tales como alfa enolasa, vimentina, fibrinógeno y colágena tipo II. Los ACPA se unen tanto a las proteínas del huésped como



bacterianas, que muestran mimetismo molecular, y ello en un huésped genéticamente susceptible (presencia de ciertos alelos HLA) conduce a mayor diseminación antigénica con la consecuente formación de anticuerpos de alta afinidad contra proteínas citrulinadas del huésped. Los autoantígenos bien establecidos en AR son la alfa enolasa, fibrinógeno, vimentina y colágena tipo II y todas pueden ser determinadas por las PADs humanas y en teoría también por las PADs de la *P. gingivalis* (22).

Su causa, es desconocida, pero se cree que el riesgo de su desarrollo se debe a una susceptibilidad genética a factores ambientales. La afectación principal de la artritis reumatoide es a nivel articular, la membrana sinovial de estos pacientes se caracteriza por hiperplasia, vascularidad aumentada e infiltrado de células inflamatorias, principalmente linfocitos T CD4+, que son los protagonistas de la respuesta inmune celular. En estudios genéticos, la artritis reumatoide está fuertemente ligada a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II HLADRB1 0404 y DRB1 0401 (23). Las únicas células del cuerpo que expresan antígenos MHC clase II son las células presentadoras de antígenos constitutivas. Su principal función es presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T CD4+, lo que sugiere fuertemente que la artritis reumatoide es causada por antígenos no identificados que pudiera ser cualquier antígeno exógeno, como proteínas virales, o una proteína endógena. Recientemente, un número de antígenos endógenos posibles han sido identificados, como por la glicoproteína 39 del cartílago humano, la proteína ligadora de cadena pesada y la proteína citrulinada.

La actividad de la enfermedad se mide con Puntajes CDAI y SDAI evaluado por el índice de actividad clínica de la enfermedad (CAI) o el Índice de Actividad de Enfermedad Simplificado (SDAI). La remisión de SDAI y CDAI constituyen definiciones ACR y EULAR de remisión basadas en índices. El SDAI y el CDAI usan una simple suma de variables sin ponderación o transformación. Remisión, que se relaciona con un estado de no actividad, la actividad mínima de la enfermedad es el objetivo principal en AR temprana y corresponde a una puntuación CDAI de ≤ 2.8 o una puntuación SDAI de ≤ 3.3 . (24).

Se considera Puntuación de Actividad de la enfermedad-28 PCR (DAS-28 PCR) (valores de 0 a 9.4):

- Remisión: < 2.6
- Baja actividad: $2.6 < 3.2$
- Moderada actividad $3.2 - 5.1$
- Actividad alta $> 5.1 - 9.4$

Índice de Actividad de Enfermedad Simplificado (SDAI) (Valores de 0.1 a 86):

- Remisión: 0.0 a 3.3
- Baja actividad: 3.4 a 11.0
- Moderada actividad 11.1 a 26
- Alta actividad: 26.1 a 86

- Enfermedad Periodontal:

La EP es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza infecciosa y causa multifactorial. Es muy frecuente y afecta del 10 al 60 % de la población mayor de 65 años, de acuerdo a diferentes criterios diagnósticos. Consiste en inflamación de la gingiva (gingivitis) e infección bacteriana del periodontio, cursa con destrucción del tejido de soporte del diente (periodontio) y puede ser crónica y lentamente progresiva o agresiva altamente destructiva. Está asociada con una mayor incidencia de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Representa un factor de riesgo modificable. Los signos clínicos de la enfermedad son: sangrado de encías, bolsas periodontales profundas, supuración y en un estado más avanzado, movilidad dental con pérdida de los dientes como resultado final debido a la extensa



pérdida del hueso alveolar; constituyendo la principal causa de pérdida de dientes en los mayores de 35 años de edad (25). En la mayoría de los casos hay estimulación del sistema inmune, producción de autoanticuerpos específicos, participación de antígenos específicos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) y presencia de citocinas como interleucina 1 (IL 1), factor de necrosis tumoral (TNF alfa) e IL 6, que conllevan a un intenso daño tisular mediado incluso por enzimas destructoras de colágeno como las metaloproteinasas. El epitelio gingival también es importante en la modulación de la respuesta inflamatoria temprana en la enfermedad, este epitelio se ulcera para exponer el tejido conectivo subyacente y vasculatura a la biopelícula. El área de superficie expuesta (aproximadamente 8–20 cm²) facilita la entrada directa de organismos de biopelículas a la circulación durante la alimentación y el cepillado de los dientes (26). En sangre periférica los polimorfonucleares de pacientes con periodontitis parecen hiperreactivos, también hay pruebas sólidas de un componente genético a la susceptibilidad a la enfermedad en ~ 50% de los pacientes (27). La disbiosis en sí misma puede no necesariamente precipitar la periodontitis, pero podría iniciar la enfermedad en el contexto de otros factores de riesgo asociados con el genotipo del huésped, el estrés, la dieta o el comportamiento relacionado con el riesgo, como fumar. La gravedad de la enfermedad se establece por medio de:

Índice de placa: Según Sillness y Løe, en este índice se valoran en cada diente 2 superficies, una vestibular y otra lingual/palatina. A cada superficie se le otorga un valor, de 0 si hay ausencia total de placa, de 1 si la placa sólo se evidenciaba al pasar la sonda, de 2 si esta placa es una acumulación moderada de placa en el área gingival que es apreciada a simple vista, y de 3, con placa abundante en esta misma zona e incluso cubriendo el diente adyacente.

Índice de sangrado: descrito por Ainamo y Bay en 1975, que consiste en una exploración leve de 4 puntos (mesial, vestibular, distal y palatino) del surco gingival con una sonda periodontal para determinar la presencia o ausencia de sangrado 30 segundos después de la introducción de la sonda. El resultado se expresa como un porcentaje obtenido tras dividir el número de puntos que sangran por el número de puntos totales multiplicado por 100. La exploración se realizaba con la sonda de la OMS.

Profundidad de las bolsas periodontales: Se introduce la sonda de la OMS en cada diente en 6 puntos, 3 por vestibular (mesial, vestibular y distal) y 3 por palatino (mesial, palatino y distal) para medir la distancia del margen gingival al fondo de la bolsa detectable clínicamente en milímetros, redondeando al milímetro superior. Los resultados obtenidos se dividieron en tres apartados según la bolsa fuera fisiológica (1-3 mm), moderada (4-5 mm) y profunda (≥ 6), (28,29).

Según grado de inserción clínica (CAL): Tonetti de 2018, que califica la periodontitis principalmente según la CAL interdental en el sitio de mayor pérdida y también en la pérdida ósea radiográfica y en la pérdida de dientes, en 5 etapas: etapa 0, individuos con un periodonto sano; etapa I, inicial; etapa II, moderada; etapa III, severa; y estadio IV, periodontitis avanzada.

Acorde a factores modificadores: adaptación de Tonetti y cols, por medio de evidencia radiográfica o evaluación periodontal en los 5 años anteriores, la pérdida ósea vs edad, fenotipo y la presencia de factores modificadores como tabaquismo y diabetes en 3 grados: Grado A: sin evidencia de pérdida de hueso o inserción, con pérdida ósea vs edad < 0.25 , fenotipo con grandes depósitos de biofilm con niveles bajos de destrucción, no fumador sin diabetes. Grado B: pérdida < 2 mm, pérdida ósea vs edad 0.25-1.0, con destrucción proporcional a los depósitos de biofilm, tabaquismo con 10 cig/día, y diabetes con HbA1c < 7 y Grado C: Pérdida > 2 mm, pérdida ósea vs edad > 1.0 tabaquismo con > 10 cig/día y HbA1c > 7 , para lo cual se registró el porcentaje de HbA1C y la cantidad de cigarrillos día. (29).



- Papel de las bacterias periodontopatógenas:

La cavidad oral alberga miles de millones de bacterias y ocupa el segundo lugar en carga microbiana total. Más de 1000 especies o filotipos han sido detectado en la cavidad oral (30). Las primeras observaciones que emplearon la secuenciación del gen 16S rRNA evaluaron el microbioma oral de individuos clínicamente sanos, se obtuvieron por muestras de biopelículas de sitios subgingivales sin signos de enfermedad o inflamación (surcos gingivales). Se encontraron especies de *Streptococcus* y *Gemella*, especies asociadas con enfermedad periodontal, a niveles bajos en algunos individuos como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* (31).

La diversidad de microbiomas de la cavidad oral saludable depende de la localización. El examen de los surcos gingivales sanos predomina *Estreptococos* a niveles altos para los surcos gingivales vestibulares y de *Fusobacterium* para el surco lingual gingival. Estas diferencias están relacionadas con las condiciones de oxígeno, que son inferior para los sitios linguales, lo que lleva a la selección de especies anaerobias como *Fusobacterium*. Por el contrario, los niveles de oxígeno en los sitios vestibulares son más altos, proporcionando un entorno biológicamente estable para aerobios o anerobios facultativos como *estreptococos* (32). Por la cual se necesita de muestrear múltiples sitios cuando se estudia el microbioma subgingival.

La potencial función del microbioma del tejido periodontal sano, incluye vías para la biosíntesis de ácidos grasos, el metabolismo de las purinas y metabolismo de glicerol-3-fosfato. Los ácidos grasos en particular han demostrado tener un papel protector en la salud periodontal, lo que sugiere que algunos de estos metabolitos son sintetizados por el microbiota sano en un esfuerzo por proteger contra los taxones periodontopáticos. (33,34).

Un grupo de bacterias anaerobias orales que comprende *P. gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* se ha considerado tradicionalmente como agentes causantes de periodontitis, debido a sus propiedades de virulencia y fuerte asociación con sitios enfermos (35). Sin embargo, los avances recientes de los estudios metagenómicos, metatranscriptómicos y mecanicistas son consistentes con un nuevo modelo de patogénesis y microbiota asociada a periodontitis más diversa (36).

Porphyromonas gingivalis es un cocobacilo Gram negativo anaerobio facultativo que habita el surco gingival. Sus factores patogénicos estructurales como las fimbrias facilitan su adhesión al tejido, mientras que factores de secreción como proteasas y hialuronidasas hidrolizan componentes del tejido periodontal, causando daño tisular y pérdida de soporte dentario. Algunos componentes estructurales de *Porphyromonas* como los lipopolisacáridos (LPS) se han asociado a enfermedades sistémicas, expresa una serie de factores de virulencia, tales como fimbria, enzimas proteolíticas, hemaglutininas, LPS y cápsula y exhibe una diversidad genotípica y serotípica (37). Los LPS capaces de pasar al torrente sanguíneo a través del epitelio del surco gingival, y se unen a lipoproteínas de baja densidad (LDL) para transportarse en sangre como complejo LPS-LDL que se une a los receptores CD14 de las membranas de las células endoteliales, monocitos y macrófagos y desencadena activación celular y la liberación de citocinas y quimiocinas como interleucina-1b (IL-1b), FNT-a y tromboxanos A2. Estos factores contribuyen a desencadenar el proceso de la adhesión y agregación plaquetaria al promover la acumulación de colesterol en la íntima arterial que favorece la aterosclerosis y la trombosis, riesgo de enfermedad coronaria. Esta fase es denominada respuesta sistémica de fase aguda, la cual se manifiesta con un incremento de los niveles séricos de proteína C-reactiva, secretadas por los hepatocitos, siendo uno de los factores que contribuyen al aumento de riesgo cardiovascular en AR y E (38).



A. actinomycetemcomitans es un cocobacilo, Gram negativo, capnofílico, no móvil, perteneciente a la familia de *Pasteurellaceae*, que ha sido implicado en la etiología de la periodontitis agresiva. Diversos factores de virulencia se han descrito para *A. actinomycetemcomitans*, entre ellos, LPS, leucotoxina, fimbria, toxina distensora del citoesqueleto, adhesinas epiteliales y proteínas de adhesión e invasión celular que permite una variabilidad intraespecie con la potencialidad de inducir inflamación y destrucción periodontal. La infección local que conduce a la inflamación en la EP se ha propuesto como un posible mecanismo activador de procesos inflamatorios sistémicos o propagación de la infección. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannarella forsythia* y *Treponema denticola*, presentan un papel importante en la activación de la destrucción periodontal; con ellas se inicia una respuesta inmune mediada por neutrófilos, monocitos y linfocitos T y B. Durante la inflamación tiene lugar la citrulinación de péptidos o proteínas (conversión del aminoácido arginina por citrulina) y se produce bajo la acción de la enzima peptidil arginina deaminasa (PAD). Esta enzima induce la citrulinación de ciertas proteínas convirtiéndolas en antígenos, reconocidos por los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado. Estos anticuerpos son marcadores específicos de AR, encontrándose en el 80% de los pacientes y con una especificidad del 99%. Se producen en la membrana sinovial inflamada. Hay estudios que muestran que los niveles de estos anticuerpos son significativamente más elevados en pacientes con AR con EP avanzada, que en pacientes con AR, sin EP (39).

La PAD es una enzima expresada por células inflamatorias: linfocitos T y B, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, células NK y macrófagos de la membrana sinovial, y también por bacterias como *Porphyromonas gingivalis*, ésta es la que más se ha descrito, estos microorganismos puede inducir o acelerar la AR, facilitando la presencia de antígenos y la producción de anticuerpos. Los anticuerpos contra *Porphyromonas gingivalis* se encuentran en concentraciones más elevadas en pacientes con AR, y esto muestra relación con la presencia de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (40).

.-Vías comunes de destrucción de tejido:

La EP crónica muestra un perfil inflamatorio común con la AR, presentando patrones similares de destrucción de tejido duro y blando tanto a nivel molecular y celular.

Niveles persistentemente elevados de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 beta, IL-6 y TNF-alfa y niveles bajos de citoquinas antiinflamatorias como IL- 10, se correlacionan con la destrucción de tejidos duros y blandos en articulaciones y hueso alveolar en AR y EP respectivamente. Existe una mayor expresión de IL-1, 6, 8 y TNF-alfa donde *Porphyromonas gingivalis* está presente. La IL-17 ha sido especialmente destacada en la patogénesis de la AR. Se produce por células T-helper 17 e induce la liberación de mediadores inflamatorios incluyendo aquellos responsables de la destrucción de hueso y cartílago de la sinovia. Las células TH 17 e IL- 17 han sido identificadas en la EP crónica, y la bacteria *Porphyromonas gingivalis* estimula su expresión (41).

.-Factores genéticos comunes:

Se ha sugerido que ambas enfermedades comparten un vínculo genético y algunos autores apuntan a que los anticuerpos desarrollados durante la infección periodontal o el propio patógeno periodontal conducen al desarrollo de la AR. La correlación más importante entre la EP y la AR se asocia al gen HLA-DRB1. El epítipo compartido es un grupo de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad y es el factor de riesgo genético más fuerte para la AR, y aparece en los mismos loci que se han relacionado con la progresión rápida de la enfermedad periodontal, lo que indica que las dos enfermedades pueden compartir características comunes inmunogenéticas (42).



Factores de riesgo comunes

Los factores de riesgo más comunes que tienen influencia en ambas enfermedades son:

- Tabaco.
- Edad e inmunodeficiencia: La edad deteriora el sistema inmune llevando a un compromiso que causa un deterioro progresivo tanto en la EP como en AR.
- Exposición a microorganismos: Se ha visto un aumento en los niveles de *Porphyromonas gingivalis* en adultos mayores de 60 años con EP crónica.
- Estrés y nivel socioeconómico bajo (43).

Terapia común en ambas enfermedades

Hay varias terapias usadas en el tratamiento de la artritis reumatoide que producen un efecto beneficioso en la EP:

- AINE: Hay estudios que demuestran que los AINE sistémicos, como naproxeno, cuando son administrados diariamente por tres años reducen significativamente la pérdida de hueso alveolar y el dolor e inflamación en AR.
- Corticoides: Inhiben citoquinas inflamatorias como IL-1, 8 y TNF-alfa, reduciendo la respuesta inflamatoria en ambas enfermedades.
- Medicamentos antirreumáticos: Mitigan los síntomas de la AR pudiendo afectar a la progresión de pérdida de hueso, pero no mejoran la clínica periodontal. Un inconveniente de su uso es la toxicidad, por lo que se han restringido para el tratamiento de la EP.
- Agentes anti-TNF-alfa: Usados en el tratamiento de la AR, muestran eficacia terapéutica en esta enfermedad, y también presenta efectos beneficiosos para la EP.
- Otros agentes anticitoquina son beneficiosos en la AR pero no han sido testados en la EP.
- Tetraciclinas: La doxiciclina en dosis subantimicrobianas ha sido aprobada para la modulación de la EP. En AR produce buenos resultados en combinación con el metotrexato. La doxiciclina a bajas dosis es segura y efectiva en la EP. A dosis bajas con metotrexato mejora la gravedad de la AR.
- Bifosfonatos: Según algunos autores previenen la destrucción de hueso en ambas enfermedades (55).

Ambas enfermedades tienen una patogenia común. La prevalencia de enfermedad periodontal (EP) es mayor en pacientes con AR y viceversa. Aunque el control de la EP mediante tratamiento periodontal no quirúrgico parece mejorar los signos y síntomas en ambas enfermedades, hacen falta estudios más rigurosos con mayor número de casos y de mayor tiempo de evolución.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las periodontitis es una patología de naturaleza inflamatoria destructiva del soporte tejidos de los dientes y etiología infecciosa producidas por el biofilm patogénico subgingival, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, y *Tannerella forsythia*, son las bacterias periodontopatógenas más comunes, que pueden causar daño directo a las estructuras periodontales a través de los diversos factores de virulencia que expresan. Sobre la base de estos factores de virulencia, distintos genotipos y serotipos bacterianos se han descrito, cada uno de ellos con una potencial variable patogenicidad, aunado a los factores de virulencia de huésped (factores de riesgo y estado inmune) son cruciales para la progresión de la destrucción periodontal. *Porphyromonas gingivalis*, es la más estudiada y parece ser capaz de inducir la citrulinación de proteínas propias convirtiéndolas en autoantígenos y en consecuencia ocasiona ruptura de la tolerancia a lo propio. Estas proteínas modificadas en un huésped inmunogenéticamente susceptible pueden ser reconocidas por el sistema inmune desencadenando un proceso inflamatorio asociado con la producción de autoanticuerpos y que conduce a las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades. En los últimos años, se ha descrito la relación entre ambas enfermedades, en el bolsillo periodontal existe una condición en la cual las bacterias periodontopatogénicas forman una colonia tipo película por adherencia y agregación, que en unas horas, los mismos microorganismos residentes, en su mayoría Grampositivas se adhieren a la superficie de los dientes, y las bacterias Gramnegativas pueden unirse a esos microorganismos, debido a la complejidad y ubicación subgingival, las bacterias son protegidas de los mecanismos de defensa inmunológica del huésped. La estimulación continua por bacterias inflige lesiones dentro de la encía, destruye el sistema inmunitario local y activa los osteoclastos en el tejido, de modo que la Enfermedad periodontal puede progresar. La enfermedad articular muestra numerosas características y procesos patogenéticos que tienen similitudes con la Enfermedad Periodontal.

Recientemente se ha descrito no solo la asociación entre ambas enfermedades, sino que la Artritis Reumatoide con datos de actividad tiene una incidencia significativamente mayor de Enfermedad Periodontal en comparación con sujetos sanos y que los pacientes con Enfermedad periodontal tienen una mayor prevalencia de Artritis Reumatoide que aquellos que no lo tienen, además existe una correlación significativa en la pérdida de dientes por pérdida de hueso alveolar, algo similar que lo que ocurre en el hueso de pacientes con artritis reumatoide y al igual que en la enfermedad periodontal el tratamiento con antibióticos disminuye las infecciones periodontales, y el tratamiento exitoso de la Artritis Reumatoide con antibióticos contra infecciones anaerobias bacterianas apuntan a la participación de bacterias en la etiopatogenia de la Artritis Reumatoide.

Esto ha apoyado a las hipótesis de que las infecciones orales juegan un papel en la patogénesis de la AR y ha sido apoyado por la detección de ADN de bacterias anaerobias y altos títulos de anticuerpos contra estas bacterias tanto en el suero como en el líquido sinovial de pacientes con AR en las primeras y últimas etapas de la enfermedad.

Además la implicación de estas bacterias altamente patógenas en la microbiota oral pueden mantener una bacteriemia crónica que puede dañar a distancia órganos (articulaciones y endocardio). Patógenos periodontales, como *Porphyromonas gingivalis*, tienen la capacidad de dañar la integridad del epitelio, invadir las células del endotelio humano e influir transcripción y síntesis de proteínas lo que significa que los patógenos periodontales tienen un acceso sistémico directo a la circulación sanguínea. Exámenes de los pacientes con AR muestran un mayor número de anticuerpos específicos y el ADN de estas bacterias en la sangre y líquido sinovial, además, de mencionar que recientemente



se demostró que *Porphyromonas gingivalis* es capaz de invadir condrocitos humanos primarios que se aislaron de las articulaciones de la rodilla y es capaz de inducir efectos celulares, como consecuencia de esta invasión, *P. gingivalis* retrasó la progresión del ciclo celular y aumentó apoptosis celular en estos condrocitos, situación que podría contribuir a explicar la pérdida de tejido mineralizado de ambas enfermedades.

El diagnóstico de la artritis reumatoide es eminentemente clínico, los auxiliares diagnósticos son de suma importancia aunque carecen de precisión o dan un diagnóstico tardío. Si bien hay criterios que ayudan al diagnóstico, para hacerlo de manera temprana, aún se fundamenta en la experiencia. Aunque las investigaciones no han comprobado causa y efecto, crecientemente se observa que la enfermedad periodontal en las personas con Artritis Reumatoide no siempre sucede después de la Artritis Reumatoide, en algunos casos la precede. Los Anticuerpos antipeptido cíclico citrulinado han demostrado mayor especificidad en Artritis Reumatoide, y también pueden encontrarse en Periodontitis, por lo cual pueden ayudar a predecir el riesgo de desarrollar periodontitis o viceversa.

En la literatura hay una extensa referencia a la relación entre la AR y el estado de salud bucodental, además la Artritis Reumatoide se asocia frecuentemente a xerostomía, y por tanto, con una posible disminución de las tasas de flujo de saliva. Como complicación a esta situación clínica se supone un aumento en la incidencia de la caries y de otras infecciones en la cavidad oral, factores que podrían contribuir a la patogenia y correlación de ambas enfermedades. Asimismo, hay que considerar que esta enfermedad es incapacitante para el individuo a lo largo del tiempo, dando lugar a diferentes deficiencias en el sistema músculoesquelético, en estructuras de soporte y especialmente en muñeca y mano, con limitación de las actividades cotidianas, todo esto puede provocar una disminución de capacidad y eficacia del aseo oral y esto podría afectar a tener una eficiente higiene bucodental autónoma, lo que podría favorecer un deterioro en la misma con la aparición de una mayor incidencia de gingivitis y periodontitis.

Uno de los procesos inflamatorios orales que se han estudiado en relación con Artritis Reumatoide es la Enfermedad Periodontal, por ello queremos ver si existe mayor prevalencia de Enfermedad Periodontal en pacientes con Artritis Reumatoide en nuestra población, si está relacionada con la severidad de la AR y en un segundo momento observar si los títulos de anticuerpos pueden determinar la gravedad de ambas enfermedades y la correlación que pudiera existir entre ellas. Por lo cual la principal pregunta de investigación que plantea este trabajo es:

¿Existe correlación de títulos altos de Anticuerpo Antipeptido cíclico citrulinado, con una mayor actividad en Artritis Reumatoide y asociación con el desarrollo y gravedad de enfermedad periodontal?



JUSTIFICACIÓN

La incidencia de Artritis Reumatoide es alta en Latinoamérica afecta a todos las razas en especial indios Pima e indios Chippewa y en México la mayor prevalencia es en mujeres entre 30 y 60 años, la prevalencia de la enfermedad periodontal ha aumentado dos veces entre los pacientes con artritis reumatoide, por lo que pretendo ver la asociación de ambas enfermedades en nuestra población, además de poder identificar los factores de riesgo comunes, con el fin de evitar la progresión, limitando la inflamación y la pérdida de estructuras mineralizadas de soporte en ambas enfermedades, así mismo, generar medidas tempranas que limiten el desgaste óseo, influyendo directamente en la capacidad funcional y mejorar la calidad de vida.

Los anticuerpos IgG contra un péptido sintético con citrulina conocido como péptido cíclico citrulinado han probado ser superiores que el factor reumatoide o los anticuerpos antiqueratina para diferenciar la artritis reumatoide de otras enfermedades autoinmunes. La sensibilidad con este procedimiento se considera en 76% y la especificidad en 99%. Ambas enfermedades tienen una patogenia común y la prevalencia de enfermedad periodontal es mayor en pacientes con Artritis Reumatoide y viceversa. Se ha observado que la aparición de anticuerpos precede al inicio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, de ahí la importancia de la identificación temprana con el fin de limitar el daño de estructuras óseas y la pérdida dental, los títulos de anticuerpos además se han relacionado con mayor agresividad de forma individual en ambas enfermedades con resultados contradictorios, incluso algunos de ellos relacionan la gravedad de la Enfermedad Periodontal con la duración y actividad de la Artritis Reumatoide. El control por medio de medidas adecuadas de vigilancia odontológica hacia la prevención de enfermedad periodontal por medio de medidas simples de higiene bucodental, así como, adecuado apego al tratamiento en artritis reumatoide, limitando la actividad de la enfermedad, tiene un efecto benéfico en el estado funcional y la calidad de vida. Aunque el control de la Enfermedad Periodontal mediante tratamiento periodontal no quirúrgico parece mejorar los signos y síntomas en ambas enfermedades, hacen falta estudios más rigurosos con mayor número de casos y de mayor tiempo de evolución.

Lo cierto es que al momento se ha demostrado la relación que se guarda en ambas enfermedades, pero qué tanto puede predecir los niveles de anticuerpos Anti Péptido Cíclico citrulinado, la aparición de una enfermedad, en relación con la otra, midiendo los niveles de los mismos acorde a su sensibilidad, es un tema que se debe estudiar específicamente en nuestra población, es por ello la importancia de este trabajo, y el impacto que este pueda tener para iniciar el tratamiento de forma temprana, ya que la actividad de artritis reumatoide predice un estado inflamatorio que deja como secuela, limitación de movilidad en la zona afectada y por tanto limitación funcional y si éste, puede modificar el curso de la enfermedad, o bien, enlentecer la progresión de la misma, así mismo, observar la correlación de títulos altos con mayor gravedad, y con el tiempo de aparición de la artritis, por ello se plantea que pueden ser de gran utilidad, para identificar a los pacientes que se encuentran en alto riesgo.



HIPÓTESIS

“ Los AC Anti péptido citrulinado se encuentran presentes en Enfermedad Periodontal y Artritis Reumatoide, y títulos positivos de éstos, en la enfermedad periodontal son predictores del desarrollo posterior de Artritis Reumatoide, y viceversa, por lo que títulos altos pueden indicar la gravedad de la misma y el pronóstico en el Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, por lo cual, una identificación temprana, con el inicio de tratamiento precoz puede modificar el curso de la enfermedad.”

OBJETIVO GENERAL

Demostrar la correlación de títulos altos de AC Anti-Péptido cíclico citrulinado, con la gravedad de presentación y en el desarrollo de ambas enfermedades.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la correlación de títulos altos de Anti Péptido Cíclico citrulinado con manifestaciones más graves en ambas enfermedades.
- Identificar prevalencia de Anticuerpos Anti-Péptido cíclico citrulinado para el desarrollo de periodontitis en Artritis Reumatoide.
- Establecer los Factores de riesgo comunes a ambas enfermedades y cuál es el más prevalente.

MATERIAL Y MÉTODO:

-Tipo de Investigación: investigación de Enfoque Mixto (Cualitativa y Cuantitativa), descriptiva, experimental y documental.

-Diseño del Estudio

- **Estudio Observacional, descriptivo transversal** de pacientes con AR tratados en Consulta Externa de Reumatología que fueron evaluados por la cuantificación de títulos de Anti CCP y su asociación con gravedad de Enfermedad Periodontal.

-Límites del estudio:

Universo: Se analizan 321 Pacientes con Artritis Reumatoide, con seguimiento en el departamento de Reumatología por consulta externa del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez en el periodo comprendido entre mayo 2017 a diciembre 2019.

- **Población de estudio:** Los sujetos de estudio se incluyeron de pacientes ambulatorios que acuden a Citas de Seguimiento de la Consulta externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez desde mayo 2017 hasta diciembre 2019. Se invitó a participar a pacientes con AR mayores de



18 años que cumplieran con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para Artritis Reumatoide, a los cuales se cuantificaron títulos de ACPA, y se enviaron a evaluación odontológica en el departamento de Estomatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez.

-Muestra: La selección de la muestra de participantes, se extrajo de los pacientes activos en la consulta externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez desde mayo 2017 hasta diciembre 2019. Los datos serán recolectados a partir de los expedientes de archivo clínico con el previo consentimiento de ellos, (validez de la conclusión estadística) como para la generalización de los resultados (validez externa), a lo que debe seguir el procedimiento de asignación de participantes a tratamientos, si procede, como trabajo a desarrollar en un futuro. La justificación del tamaño muestral óptimo y de la tradición del contraste de hipótesis

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de la Consulta Externa de Reumatología mayores de 18 años que cumplieron criterios de clasificación ACR/ EULAR 2010 para Artritis Reumatoide.
- Pacientes que cumplieron el protocolo de evaluación odontológica y cuantificación de títulos de Anti CCP.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con Anodoncia total y presencia de placa dental o pacientes con anodoncia parcial con menos de 8 dientes, o aquellos que habían recibido tratamiento periodontal o antibiótico durante los 6 meses previos, que habían sido sometidos a un reemplazo de articulaciones, que necesitaban profilaxis antibiótica o que estaban siendo tratados con ciclosporina A o anticonvulsivos.
- Pacientes que no completaron el protocolo de evaluación médica odontológica y cuantificación de títulos de Anti CCP.
- Pacientes con AR que durante el mes anterior recibieran glucocorticoides intraarticulares.
- Aquellos que no aceptaron formar parte del protocolo o que no aceptaron evaluación odontológica.



CLASIFICACIÓN DE VARIABLES UTILIZADAS:

CUALITATIVA	Nominal	Genero
		Comorbilidad
	Ordinal	Periodontitis
CUANTITATIVA	Continua: Número infinito de valores	Años de evolución de la enfermedad
		Edad de inicio de la enfermedad
		Anticuerpos Anti-CCP
		Edad
		DAS 28 PCR
		SDAI
		ÍNDICE DE PLACA
	Discontinua/ Discreta. Numero finito de valores	

Fuente: Cuadro Clasificación de Variables. Elaboración Propia.



CUADRO DE VARIABLES				
Variable	Definición conceptual	Tipo de Variable	Operacionalización	Categoría de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual. Rango de 18 a 80 años.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> - 18-30 años - 30 a 40 años - 50 a 60 años - 70 a 80 años 	Promedio Desviación estándar Media. Mediana Moda
Genero	Caracteres sexuales correspondientes a genero XX o XY	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Masculino - Femenino 	Porcentaje
IMC	Índice de masa corporal es un parámetro ampliamente utilizado para clasificar la adiposidad corporal global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), valores de IMC entre 18,5 y 24,9kg/m ² son coincidentes con un peso corporal saludable en adultos.	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> - Desnutrición <18.4 - Normal 18.5-24.9 - Sobrepeso 25-29.9 - Obesidad > 30.1 	Promedio Desviación estándar Media. Mediana Moda
Comorbilidad	Enfermedad agregada que puede modificar el curso de la enfermedad	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes Mellitus tipo 2 - Prediabetes - Hipertensión Arterial Sistémica - Dislipidemia - Osteoporosis - Obesidad - Sobrepeso - Tabaquismo - Otras: 	Porcentaje Prevalencia
Presencia de Anti CCP	Autoanticuerpos específicos de la artritis reumatoide dirigidos contra proteínas citrulinadas. Sintetizado a partir de modificación arginina mediante la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD)	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> - Negativos (<5U/ml) - Bajos (entre 5 y 75 U / ml) - Moderados (76-300 U / ml) - Altos (> 300 U / ml). 	Porcentaje Prevalencia Media
DAS28 PCR	Escala para evaluar la actividad de Artritis reumatoide, el resultado se calcula mediante el uso de una calculadora especial que incluye: 1) número de articulaciones con inflamación 2) número de articulaciones dolorosas (teniendo en cuenta 28 articulaciones: muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos, hombros y rodillas) 3) proteína C-reactiva 4) evaluación general de la actividad de la enfermedad realizada por el paciente mediante la escala analógica visual (VAS, 0-100). Rango de valores posibles 0a 9.4 (Ver tabla anexa).	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> - <2,6 puntos.: remisión - ≤3,2: actividad baja - >3,2 y ≤5,1: actividad moderada - >5,1: actividad alta 	Porcentaje Prevalencia
SDAI	Escala para evaluar la actividad de Artritis reumatoide, tiene en cuenta las mismas articulaciones que DAS28. Valor SDAI = número de articulaciones dolorosas + número de articulaciones inflamadas + valoración global de la actividad de la enfermedad realizada por el paciente según la escala VAS (0-10 cm) + valoración global de la actividad de la enfermedad realizada por el médico según la escala VAS (0-10 cm) + proteína C-reactiva (0,1-10 mg/dl). Rango de valores posibles de 0,1-86. (Ver tabla anexa)	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> - ≤3,3: remisión - ≤11 actividad baja - >11 y ≤26: actividad moderada - >26.1: actividad alta. 	Porcentaje Prevalencia
Periodontitis	Enfermedad crónica que consiste en inflamación de la gingiva (gingivitis) e infección bacteriana del periodontio, cursa con destrucción del tejido de soporte del diente (periodontio) y puede ser crónica y lentamente progresiva, se clasifica en 5 etapas según Tonetti 2018 que califica la periodontitis principalmente según el porcentaje de inserción clínica interdental en el sitio de mayor pérdida, en la pérdida ósea radiográfica y en la pérdida de dientes. Por medio de evidencia radiográfica o evaluación periodontal en los 5 años anteriores, la pérdida ósea vs edad, fenotipo y la presencia de factores modificadores como tabaquismo y diabetes en 3 grados: Grado A: sin evidencia de pérdida de hueso o inserción, pérdida ósea vs edad <0.25, fenotipo con grandes depósitos de biofilm con niveles bajos de destrucción, no fumador sin diabetes. Grado B: pérdida <2mm, pérdida ósea vs edad 0.25-1.0, con destrucción proporcional a los depósitos de biofilm, tabaquismo con 10 cig/día, y diabetes con HbA1c <7. Grado C: Pérdida >2 mm, pérdida ósea vs edad > 1.0 tabaquismo con >10 cig/día y HbA1c > 7	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> - Etapa 0, individuos con un periodonto sano - Etapa I, inicial - Etapa II, moderada - Etapa III, grave - Estadio IV, periodontitis avanzada - Grado A - Grado B - Grado C 	Porcentaje Prevalencia
Años de evolución de la enfermedad	Años desde el inicio de la enfermedad al momento actual. Según el tiempo de evolución de la enfermedad, los pacientes con menos de 2 años se clasificaron como AR precoz.	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> - Precoz: <2 año - >2 y < 5 años - De 5 a 10 años - 10 a 20 años - >30 años de evolución 	Promedio Desviación estándar Media

Fuente: Cuadro de Variables y operacionalización. Elaboración propia.



DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Todos los pacientes que cumplieron criterios de Artritis Reumatoide por ACR/EULAR 2010 (ver tabla 1 de anexo), fueron sometidos a evaluación médica de rutina, por medio de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, se evaluó la actividad de la enfermedad y se calculó mediante el puntaje de actividad de la enfermedad de las 28 articulaciones y la proteína C reactiva DAS28-PCR así como puntajes del Índice de actividad de la enfermedad simplificada (SDAI), los medicamentos utilizados se registraron en los archivos médicos y preguntando al paciente durante el examen. Las muestras de sangre se analizaron para detectar PCR en plasma, y niveles ACPA (anti-CCP) fueron solicitados de forma externa, se consideró con un valor positivo establecido como $> 3 \text{ mg / L}$ y los niveles de anticuerpos anti-CCP se estratificaron como negativos $< 5 \text{ U / ml}$, bajos (entre 5 y 75 U / ml), moderados (76-300 U / ml) o altos ($> 300 \text{ U / ml}$). Todos los pacientes con Criterios de ACR/ EULAR 2010, para artritis reumatoide fueron además sometidos a examen periodontal el cual, se llevó a cabo en el departamento de Estomatología del Hospital, dos periodoncistas llevaron a cabo exámenes orales y periodontales de forma independiente. Se registraron las mediciones de nivel de inserción clínica (CAL), excluyendo terceros molares e implantes. Con base en estos parámetros, los pacientes se clasificaron utilizando criterios de definición de caso diferentes para la periodontitis: la definición de Tonetti de 2018, que califica la periodontitis principalmente según la CAL interdental en el sitio de mayor pérdida y también en la pérdida ósea radiográfica y en la pérdida de dientes, en 5 etapas: etapa 0, individuos con un periodonto sano; etapa I, inicial; etapa II, moderada; etapa III, severa; y estadio IV, periodontitis avanzada. Y además se clasificó en grados acorde a los factores modificadores de la adaptación de Tonetti y cols, por medio de evidencia radiográfica o evaluación periodontal en los 5 años anteriores, la pérdida ósea vs edad, fenotipo y la presencia de factores modificadores como tabaquismo y diabetes en 3 grados: Grado A: sin evidencia de pérdida de hueso o inserción, con pérdida ósea vs edad < 0.25 , fenotipo con grandes depósitos de biofilm con niveles bajos de destrucción, no fumador sin diabetes. Grado B: pérdida $< 2 \text{ mm}$, pérdida ósea vs edad $0.25-1.0$, con destrucción proporcional a los depósitos de biofilm, tabaquismo con 10 cig/día , y diabetes con $\text{HbA1c} < 7$ y Grado C: Pérdida $> 2 \text{ mm}$, pérdida ósea vs edad > 1.0 tabaquismo con $> 10 \text{ cig/día}$ y $\text{HbA1c} > 7$, para lo cual se registró el porcentaje de HbA1C y la cantidad de cigarrillos día, los cuales se englobaron acorde a los grados.

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Elaboramos una hoja de recolección de datos en Microsoft Excel que abarca: nombre, número de expediente, edad, genero, años de evolución de la enfermedad, edad al diagnóstico, valor de Anticuerpos anti CCP, DAS-28 PCR, SDAI, talla, peso, índice de masa corporal, evaluación odontológica, y en caso de presentar enfermedad periodontal estadio y así como la presencia de comorbilidades asociadas, donde incluimos si es fumador activo o no, nivel de HbA1c.



MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE LA DATOS

Se obtuvo recolección de datos de acuerdo con el sistema de información proporcionado por la dirección del hospital, así como revisión de expedientes clínicos, el periodo de revisión cubrió 18 meses, asistiendo de lunes a viernes, se recolectó la información en hoja de cálculo de Excel.

SDAI	DAS28	ANTI CCP (U/ml)	Anti CCP	Antinutricional	Expediente	Nombre	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC	Valoración Odontológica	VALORACION OPTALMOLOGIA	Comorbilidad	Densitometria (T score)	Lumbar	Femur derecho	Femur izquierdo	Hb1Ac (%)
			1 FEM	NO		ZAJURE GARCIA LIDIA DEL CARMEN	0						NO				NO
		0.12	fem	NO	485843	ZAPATA BAUTISTA MIREYA	69	1.72	23.32				NO				5.83
		175.7	FEM	NO		X CARRERA ANTONIA	84	1.55	34.96				NO				NO
47.3	5.83	589.7	FEM	NO		VASQUEZ VAZQUEZ BEATRIZ DEL CARMEN	79	1.6	30.86	Gingivitis y caries multiples		Obesidad	SI	-0.8	0.9	1.1	5.1
		3.9	FEM	NO		VALERIA HERNANDEZ MARIA	75.4	1.5	33.51	CARIES DE LA DENTINA		Obesidad	SI	-0.3		-0.5	5.73
		0.3	FEM	NO	361272	TOLEDO GUTIERREZ CARMELINO LORENA	72	1.59	28.48	Desgaste de molares izquierdos		Obesidad	SI	-2.6	-0.6	-0.8	NO
11.2	3.7	4.5	FEM	NO		TEOFINI COLLADO LILIA	84	1.57	34.08	CARIES DE LA DENTINA		NO					NO
		5.07	FEM	NO		SOUS TORRES GUADALUPE	63	1.5	27.56	PERIODONTITIS		NO		2.8	2.1	2.3	NO
		3.6	FEM	NO	316603	SILVAN JIMENEZ MARIA DE JESUS	90	1.58	36.05			Obesidad	SI	-2.2			NO
		1.6	FEM	NO	451892	SANTANA VASCONCELOS NORMA DEL CARMEN	78	1.54	32.89			DM2 HAS, Obesidad	SI	-1.1		-0.9	NO
		220.4	FEM	NO		RUICHILTON MANUELA	73	1.51	31.58			NO					NO
		30.5	FEM	NO	404541	VAZQUEZ DIAZ LILIU	81	1.5	36.00	Periodontitis apical crónica		Obesidad	SI	-2.0	-0.4	-1.3	7.15
		0.9	FEM	NO		RIEFARREU JUANA				RIDIV/VI		NO					NO
			FEM	NO		EVANDO MONDRAGON NATIVIDAD DEL CARMEN	82	1.52	35.49			Obesidad	NO				NO
			FEM	NO	482644	RICARDO VAZQUEZ CATALINA				RIDIV/VI		NO					NO
			31	FEM	NO	BARBA RIGARDEZ BEATRIZ	60	1.5	26.67	Pulpitis		NO					NO
			7	FEM	NO	RIEFARREU MARIA JUANA				RIDIV/VI		NO					NO
		281.48	FEM	NO	600759	RAMOS PERRANDEZ ALEJIA	66	1.6	25.78	CARIES DE LA DENTINA		NO					5.4
			7	FEM	NO	RAMIREZ ZACARIAS GUADALUPE	73.2	1.56	30.08	periodontitis		Obesidad	NO				NO
			1	FEM	NO	PEREZ VIDAL ALCIA	66	1.5	29.33	Obstrucciones amigdalinas		SI	-1.2	0.3	-0.7	6.4	

Base de recolección datos Excel Elaboración propia

ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO:

La información obtenida fue capturada y homogeneizada, primero en el expediente clínico y posteriormente se construyó una base para el análisis y comprensión de los datos.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0. Las diferencias significativas fueron consideradas cuando la $p < 0.05$.

Para evaluar el cumplimiento de la normalidad o no de las variables continuas analizadas, en la distribución de los datos, se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes y se compararon con el cálculo de Chi cuadrada. Los resultados de las variables edad, género, IMC kg/m^2 (además de ser clasificado de acuerdo con los puntos de corte de establecidos por la OMS para el diagnóstico nutricional), se describieron mediante frecuencias, porcentajes y se presentaron en tablas de distribución de frecuencias, así como en gráficas. Los resultados del anticuerpo anti-CCP, y de las escalas SDAI y DAS28 fueron descritas con media, desviación estándar, mediana e intervalos de confianza, y las categorías de cada una se describieron con frecuencias, porcentajes en tablas de distribución y gráficas.

Con el objetivo de comparar las variables cuantitativas, que resultaron no paramétricas se aplicó la prueba estadística correlación de Spearman (ya que se determinó la no normalidad de la muestra), entre las variables grado de la periodontitis, estadio de la periodontitis, anticuerpo anti-CCP, escala SDAI y escala DAS28.

Posteriormente se aplicó un modelo de regresión logística, para identificar asociación, siendo las variables dependientes el grado y estadio de la enfermedad periodontal, y las variables independientes el anticuerpo anti-CCP, la escala SDAI y la escala DAS28.



DECLARACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio observacional y descriptivo, se basó en la información de los expedientes clínicos además de la toma de datos mediante el test previamente expuesto, se informó al comité de ética hospitalaria y hubo apego a los lineamientos establecidos por la Institución hospitalaria en materia de manejo de información del expediente clínico e investigación médica y a la ley general de salud en materia de investigación en el título segundo, capítulo 1, artículo 14 fracción VI y artículos 16 y 18 de la misma ley.

Los pacientes inscritos fueron informados sobre los objetivos y características del estudio y firmaron un consentimiento informado por escrito que había sido aprobado previamente por el Comité de Ética del Hospital, en donde se detallaron beneficios y riesgos mínimos de las evaluaciones antes mencionadas. Además, todas las grabaciones del estudio se realizaron de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. De acuerdo con los principios establecidos en la declaración de Helsinki y en la Resolución 008430/93 de octubre 4 de 1993 y debido a que esta investigación se consideró como Riesgo mínimo y en cumplimiento con los aspectos mencionados en el artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrolló conforme los siguientes criterios:

- El investigador sigue los lineamientos éticos básicos de objetividad, honestidad, respeto de los derechos de terceros, relaciones de igualdad, así como un análisis crítico para evitar cualquier riesgo y consecuencias perjudiciales.
- Prevalecerá el criterio del respeto a su dignidad, la protección de sus derechos, bienestar y privacidad de los sujetos de estudio.
- La toma de decisiones en cada etapa del proceso de investigación está encaminada a asegurar tanto la calidad de la investigación, como la seguridad y bienestar de las personas involucradas en la investigación y debe cumplir aspectos legales pertinentes.



RESULTADOS:

Tabla 1. Características generales de pacientes		Porcentaje %	Porcentaje %
Variable	n=321		
Edad, años Media, (DE)	52.24 (11.68) RIC 20 -87		
Sexo %	M 305 (95) H 16 (5)		
IMC m²	Media 30.68 (6.28) RIC 16.44 -51.44	- Desnutrición <18.4 - Normal 18.5-24.9 - Sobrepeso 25-29.9 - Obesidad > 30.1	7 (2.2) 50 (15.6) 98 (30.5) 165 (51.4)
Años de evolución de la enfermedad (DE) %	9.18 (7.5) RIC 0-36	- Precoz: <2 años - >2 y < 5 años - De 5 a 10 años - 10 a 20 años - >20 años de evolución	- 10.6 - 25.2 - 39.3 - 14 - 10.9
Presencia de Anti CCP %	- Negativos (<5U/ml) - Bajos (entre 5 y 75 U / ml) - Moderados (76-300 U / ml) - Altos (> 300 U / ml).	50.8 30.5 11.2 7.5	
Actividad de la enfermedad %	DAS 28 PCR - <2,6 puntos.: remisión - ≤3,2: actividad baja - >3,2 y ≤5,1: actividad moderada - >5,1: actividad alta	RIC 0.90 -7.20 Media 2.74 57 11.5 24 7.5	
	SDAI - ≤3,3: remisión - ≤11 actividad baja - >11 y ≤26: actividad moderada - >26: actividad alta.	RIC 0.20-63.20 Media: 8.62 38.9 38.6 13.4 9.0	
Enfermedad Periodontal	Grados - Etapa 0, periodonto sano - Etapa I, inicial - Etapa II, moderada - Etapa III, grave - Estadio IV, periodontitis avanzada	N=65 9 (13.8) 12 (18.4) 14 (21.5) 19 (29.2) 11 (16.9)	Grado: A 14 (21.6) B 40 (61.5) C 11 (16.9)
Otros hallazgos en la evaluación odontológica	- Caries de la dentina - Caries limitada a esmalte - Pulpitis - Gingivitis - Sarro - Trastorno de la articulación temporomandibular - Hernia umbilical - Gingivorragia - Necrosis de la pulpa - Retracción gingival - Obstrucción temporal - Periodontitis	108 (33.64) 23 (7.16) 21 (6.54) 67 (20.87) 6 (1.86) 9 (2.80) 1 (0.31) 17 (5.29) 2 (0.62) 1 (0.31) 1 (0.31) 65 (20.24)	
Comorbilidades asociadas:	- Diabetes Mellitus tipo 2 - Prediabetes - Hipertensión Arterial Sistémica - Dislipidemia - Osteoporosis - Obesidad - Sobrepeso - Tabaquismo - Otras:	29 (9.03) 7 (2.18) 18 (5.60) 17 (5.29) 27 (8.41) 180(56.07) 4 (1.24) 12 (3.42) 28 (8.72)	
Fuente: Cuadro de características generales de los pacientes. Elaboración propia.			



De los 321 pacientes el 20.2% (65) presentaron enfermedad periodontal, de forma concomitante con artritis reumatoide, en su mayoría mujeres en el 95% con edad media de 52.24 años con RIC de 20 a 84 años, el 39.3% de los pacientes tenían una evolución de 5 a 10 años de la enfermedad, media de 9.2 años, las comorbilidades más frecuentes presentadas fue la presencia de obesidad, y en conjunto obesidad y Diabetes Mellitus tipo 2 . De los 65 pacientes que presentaron además enfermedad periodontal, en los cuales se midieron etapas clínicas por definición de Tonetti, el 32.4% se encontraba en etapa inicial, y conforme a los factores de riesgo el grado predominante fue el "B".

Se presenta la descripción de los resultados obtenidos, en la tabla 2 se presentan las características demográficas y del diagnóstico nutricional de los 321 pacientes evaluados.

Se tuvo una media de edad de 52.2 años, en cuanto al IMC (kg/m²) la media fue de 30.7. Al realizar el diagnóstico del estado de nutrición el 53.0% de la población presento obesidad y el mayor número de participantes fueron mujeres (95.0%)

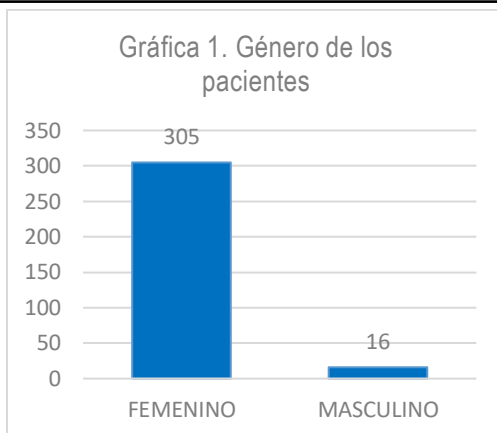
Tabla 2. Datos descriptivos Edad e IMC

	n	(DE)	Mediana (IC 95%)
Edad (años)	321	52.2(11.6)	53.0(50.9-53.5)
IMC (kg/m²) *	321	30.7 (6.2)	30.2 (30.0-31.3)
IMC clasificación (%)			
Desnutrición	7(2.2)	-	-
Normal	48(15.0)	-	-
Sobrepeso	96(29.9)	-	-
Obesidad	170(53.0)	-	-
Género (%)			
Femenino	305(95.0)	-	-
Masculino	16(5.0)	-	-

*IMC: Índice de Masa Corporal

Fuente: Elaboración propia, Recolección de datos de Consulta Externa de Reumatología Del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017-2019.

En el estudio se incluyeron 321 participante de los cuales el 95% (305) fueron mujeres y el 5% (16%) hombres. (Ver gráfica 1)



Fuente: Elaboración propia, recolección de datos de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017

En la tabla 3 se presentan las concentraciones del anticuerpo anti-CCP así como los resultados de las escalas SDAI y DAS28.

La media de anticuerpo anti-CCP fue de 72.1 y el 7.5% de los pacientes presentaron las concentraciones más altas del anticuerpo, de acuerdo con la clasificación de SDAI y DAS28 el 9% y 7.5% fueron diagnosticadas con actividad alta y el 38.6% y 11.5% con actividad baja respectivamente.

Tabla 3. ANTI CCP, SDAI y DAS28

	n	(DE)	mediana (IC 95%)
Valores de ANTI CPP	321	72.1(161.3)	7.0(54.4-89.8)
Valor de Anticuerpos Anti CCP*** (%)			
Negativo	163 (50.8)	-	-
Bajo	98 (30.5)	-	-
Moderado	36 (11.2)	-	-
Alto	24 (7.5)	-	-
Escala de Actividad SDAI	321	8.6 (10.8)	4.1 (7.4-9.8)
Escala SDAI* clasificación (%)			
Remisión	125 (38.9)	-	-
Actividad baja	124 (38.6)	-	-
Actividad moderada	43 (13.4)	-	-
Actividad alta	29 (9.0)	-	-
Escala de Actividad DAS28 PCR	321	2.7 (1.3)	2.5 (2.6-2.8)
Escala DAS28** Clasificación (%)			
Remisión	183 (57.0)	-	-
Actividad baja	37 (11.5)	-	-
Actividad moderada	77 (24.0)	-	-
Actividad alta	24 (7.5)	-	-

* Escala para evaluar la actividad de Artritis reumatoide

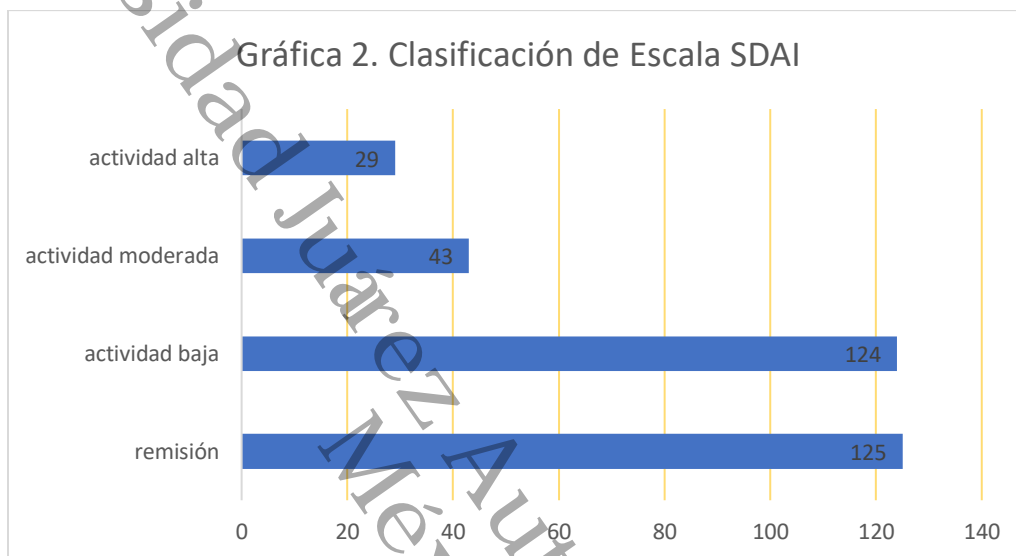
** Escala para evaluar la actividad de Artritis reumatoide, el resultado se calcula mediante el uso de una calculadora especial.

*** Autoanticuerpos específicos de la artritis reumatoide dirigidos contra proteínas citrulinadas.

Fuente: Elaboración propia, recolección de datos de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017-2019



De acuerdo a la escala SDAI para evaluar la actividad de Artritis reumatoide, tiene en cuenta las mismas articulaciones que DAS28, donde el valor SDAI = número de articulaciones dolorosas: número de articulaciones inflamadas, valoración global de la actividad de la enfermedad realizada por el paciente según la escala VAS (0-10 cm), valoración global de la actividad de la enfermedad realizada por el médico según la escala VAS (0-10 cm), proteína C-reactiva (0,1-10 mg/dl) y rango de valores posibles de 0,1-86. El 38.9% (125) se encontraron en remisión, el 38.6% (124) en actividad baja, el 13.4% (43) en actividad moderada, mientras que el 9.0% (29) en actividad alta respectivamente. (Ver gráfica 2)

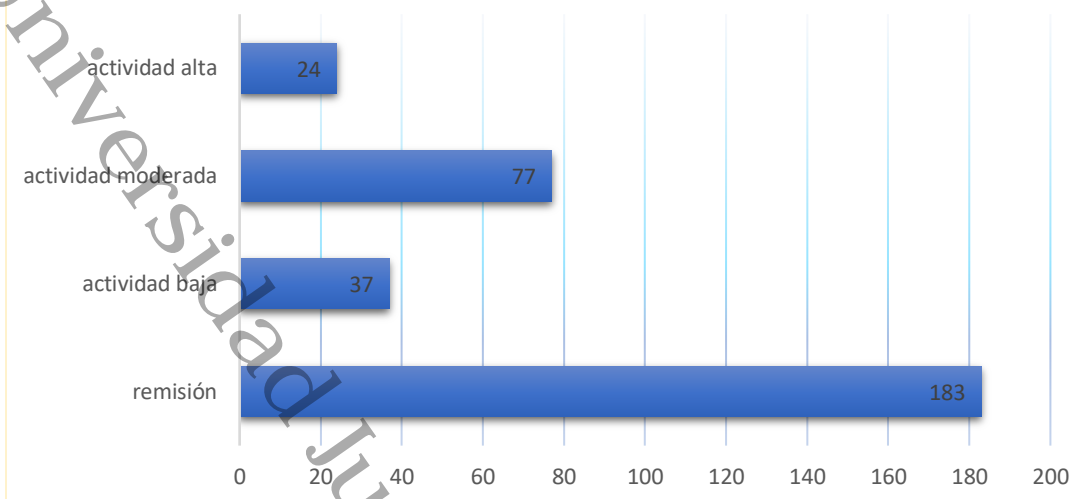


Fuente: Elaboración propia, recolección de datos de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017-2019

Con respecto a la escala para evaluar la actividad de Artritis reumatoide, el resultado se calcula mediante el uso de una calculadora especial que incluye: 1) número de articulaciones con inflamación, 2) número de articulaciones dolorosas (teniendo en cuenta 28 articulaciones: muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos, hombros y rodillas), 3) proteína C-reactiva y 4) evaluación general de la actividad de la enfermedad realizada por el paciente mediante la escala analógica visual (VAS, 0-100). De acuerdo a la categoría de remisión se encontraron 57.0% (183), en la categoría de actividad baja se identificaron 11.5% (37), en actividad moderada 24.0% (77) y por último en la actividad alta 7.5% (24). (Ver gráfica 3)



Gráfica 3. Clasificación de Escala DAS28



Fuente: Elaboración propia, recolección de datos de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017-2019.

La tabla 4 muestra los resultados de la correlación de Spearman, identificando que el grado de la enfermedad periodontal no se correlaciona con las concentraciones de anticuerpo anti-CCP, ni con las escalas.

En cuanto al estadio de la enfermedad, se presentaron correlaciones de asociación moderada estadísticamente significativas ($p < 0.01$), siendo la correlación más alta con el anticuerpo anti-CCP ($r = 0.495$; $p < 0.001$). Con lo anterior se puede vislumbrar que el anti-CCP así como ambas escalas pueden ser predictoras en el estadio de la enfermedad periodontal.

Tabla 4. Correlación de escalas de actividad de artritis reumatoide y alteraciones periodontales con títulos de ANTI CCP

Enfermedad Periodontal	Escala SDAI		Escala DAS28 PCR		Anti-CCP	
	r	p	r	p	r	p
Grado	0.240	0.850	0.078	0.543	-0.007	0.958
Estadio	0.373*	0.002	0.362*	0.003	0.495*	0.001

Fuente: Elaboración propia, recolección de datos de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017

SDAI: Simplified Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score, CCP: Anticuerpos Antipéptido Cíclico Cintrulinado.

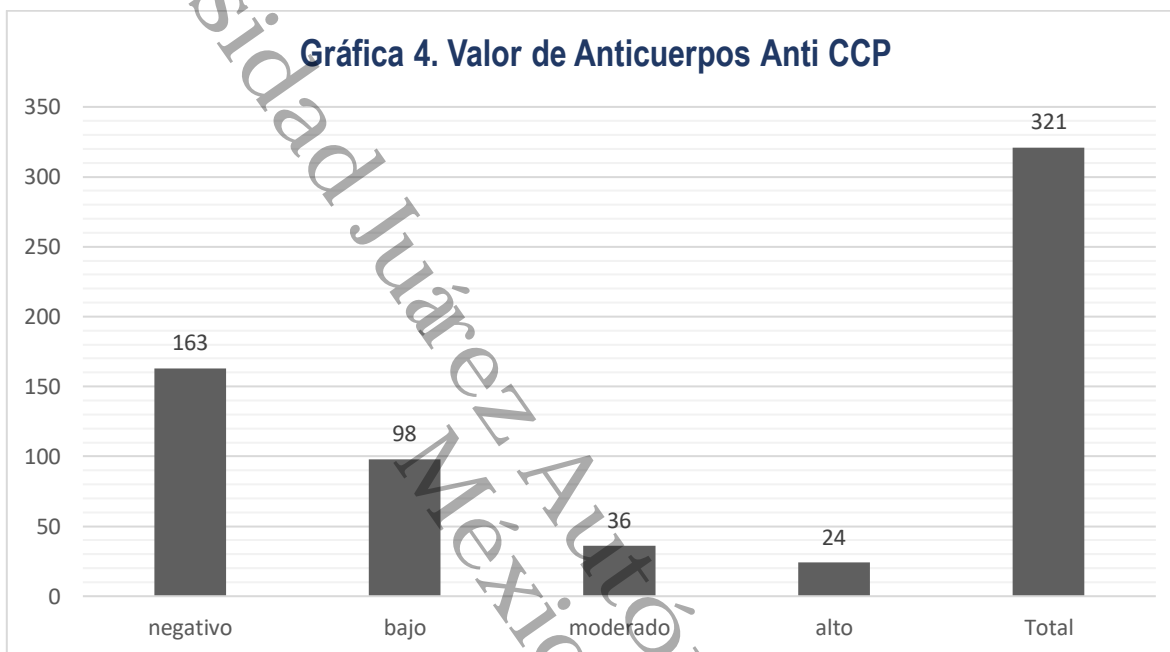
Correlación de Spearman

r: coeficiente de correlación; * $p < 0.01$



Fuente: Elaboración propia, recolección de datos de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017

El valor de autoanticuerpos específicos de la artritis reumatoide dirigidos contra proteínas citrulinadas. Sintetizado a partir de modificación arginina mediante la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), se encontraron los siguientes datos 50.8% (163) negativos, 30.5% (98) bajo, 11.2% (36), 7.5% (24) respectivamente. (Ver gráfica 4).

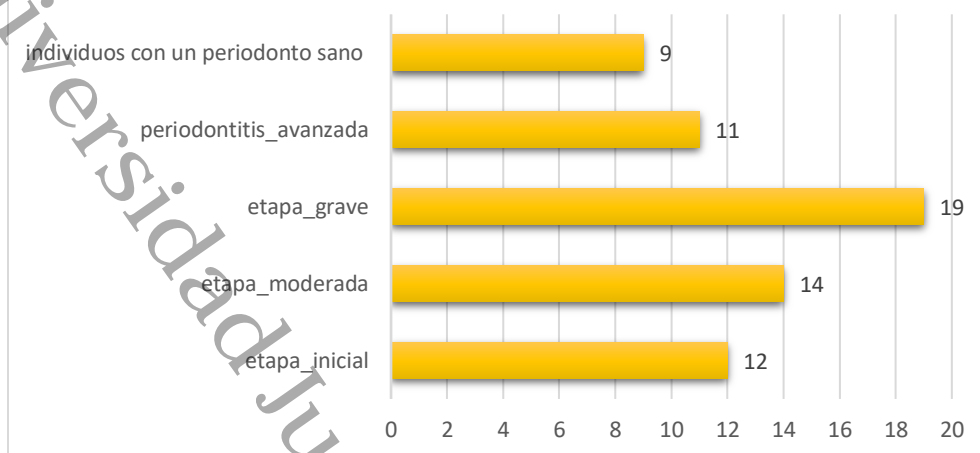


Fuente: Elaboración propia, recolección de datos de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017-2019.

El estadio de la enfermedad considerado enfermedad crónica que consiste en inflamación de la gingiva (gingivitis) e infección bacteriana del periodontio, cursa con destrucción del tejido de soporte del diente (periodontio) y puede ser crónica y lentamente progresiva, se clasifica en 5 etapas según Tonetti 2018 que califica la periodontitis principalmente según el porcentaje de inserción clínica interdental en el sitio de mayor pérdida, en la pérdida ósea radiográfica y en la pérdida de dientes. Con respecto a esta variable los resultados fueron los siguientes: 2.8% (9) individuos con un periodonto sano, 3.4% (11) con periodontitis avanzada, 5.9% (19) en etapa grave, 4.4% (14) en etapa moderada y 3.7% (12) en etapa inicial. (Ver gráfica 5).



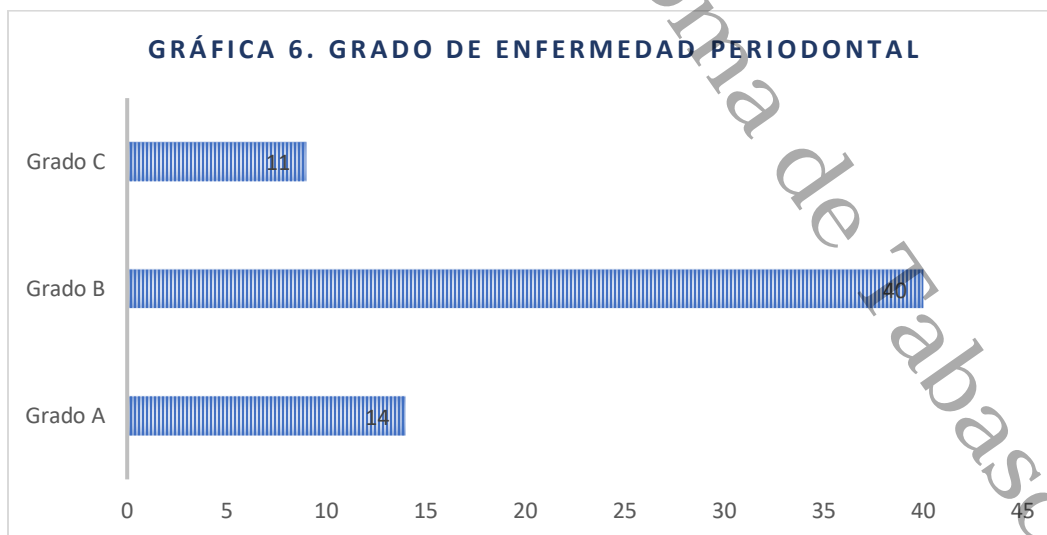
Gráfica 5. ESTADÍO DE ENFERMEDAD PERIODONTAL



Fuente: Elaboración propia, recolección de datos de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017-2019

Para el grado de enfermedad periodontal considerando que el grado A: sin evidencia de pérdida de hueso o inserción, con pérdida ósea vs edad <0.25 , fenotipo con grandes depósitos de biofilm con niveles bajos de destrucción, no fumador sin diabetes. grado B: pérdida $<2\text{mm}$, pérdida ósea vs edad $0.25-1.0$, con destrucción proporcional a los depósitos de biofilm, tabaquismo con 10 cig/día , y diabetes con $\text{HbA1c} <7$ y grado C: Pérdida $>2\text{ mm}$, pérdida ósea vs edad > 1.0 tabaquismo con $>10\text{ cig/día}$ y $\text{HbA1c} > 7$, para lo cual se registró el porcentaje de HbA1C y la cantidad de cigarrillos día, los cuales se englobaron acorde a los grados. El 4.4% (14) se encontró sin evidencia de pérdida de hueso, 12.5% (40) pérdida de hueso menor a 2mm y 2.8% (9) con pérdida de hueso mayor a 2mm . (Ver gráfica 6).

GRÁFICA 6. GRADO DE ENFERMEDAD PERIODONTAL



Fuente: Elaboración propia, recolección de datos de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017

Grado A: sin evidencia de pérdida de hueso

Grado B: pérdida de hueso menor a 2mm



Grado C: pérdida de hueso mayor a 2mm

La tabla 5 presenta un modelo de regresión lineal en el cual se puede observar que las escalas SDAI y DAS28 y el anticuerpo anti-CPP no intervienen como factores en el grado de la enfermedad periodontal, sin embargo, el mismo modelo demuestra que el anticuerpo anti-CCP es el factor que se asocia significativamente con el estadio de la enfermedad, con una B 0.481 y una $p < 0.002$.

Tabla 5. Asociación entre escalas de actividad de Artritis Reumatoide y alteraciones periodontales.

Enfermedad Periodontal	B	IC 95%		$*p$
		Inferior	Superior	
Grado de la enfermedad				
Escala SDAI	-0.023	1.8	2.0	0.871
Escala DAS28	0.061	1.7	1.9	0.623
Anti-CCP	-0.016	1.6	1.8	0.851
Estadio de la enfermedad				
Escala SDAI	0.081	1.8	2.0	0.756
Escala DAS28	0.195	1.7	1.9	0.396
Anti-CCP	0.481*	1.6	1.8	0.002

Fuente: Elaboración propia, recolección de datos de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Gustavo A. Rovirosa Pérez, 2017-2019.

SDAI: Simplified Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score, CCP: Anticuerpos Antipéptido Cíclico Citrulinado.

* $p < 0.01$



DISCUSIÓN:

Además de las similitudes inmunogenéticas ambas patologías (AR y PO) comparten factores de riesgo ambientales como el hábito de fumar y el stress. En el caso del hábito de fumar se ha demostrado que aumenta la expresión de PAD 2 (humana) en los pulmones humanos con la consecuente generación de proteínas citrulinadas en el compartimiento broncoalveolar. Recientemente se han detectado expresión de PAD y proteínas citrulinadas en el periodontio, lo que puede demostrar el papel de las bacterias periodontopatogénicas en la gravedad de la enfermedad periodontal, tal como en nuestro caso.

La presencia de proteínas citrulinadas y ACPA en existe en pacientes con periodontitis sistémicamente sanos. Sin embargo, en pacientes con AR la relación entre ACPA, y la periodontitis sigue siendo controvertida.

En nuestra muestra y en nuestra población en este estudio transversal y observacional hemos tratado de aclarar lo plausible conexión de periodontitis y anticuerpos anti-CCP en pacientes con AR, en la población tabasqueña de nuestro hospital de Segundo nivel. Nuestros resultados, de acuerdo con un anterior estudio, mostró que en pacientes con AR, la presencia de anticuerpos anti-CCP no se asoció significativamente con periodontitis (diagnosticada según Tonetti 2018). Por el contrario, en los parámetros periodontales para evaluar la gravedad de la periodontitis, específicamente el estadio de la enfermedad hubo una asociación significativa con títulos altos de anti-PCC, lo que sugiere que la presencia de periodontopatógenos específicos, como *P. gingivalis* o *A. actinomycetemcomitans* en casos de periodontitis, puede desempeñar un papel clave en el proceso de citrulinación y formación de anticuerpos anti-CCP, según la hipótesis de algunos estudios.

Al mismo tiempo, la evidencia reciente ha presentado una asociación entre periodontitis y *P. gingivalis* en pacientes con anti CCP + pre-AR, lo que sugiere que la duración de la enfermedad y la actividad puede tener un impacto en la asociación entre periodontitis y títulos anti-CCP en pacientes con AR.

González Febles et. al., observaron asociación significativa entre presencia de anticuerpos anti-CCP y gravedad de resultados periodontales con los niveles de inserción clínica (OR 1.483, $p = 0.036$), índice de placa media (OR 1.029, $p = 0.012$) y profundidad de la bolsa ≥ 5 mm (OR 1.021, $p = 0.08$). Similar a nuestro caso, aunque no fue posible evaluar la profundidad de la bolsa, usamos la clasificación actualizada de Tonetti.

Se ha planteado la hipótesis de que el impacto de fumar puede ser tan fuerte que puede enmascarar los efectos de *P. gingivalis* y periodontitis sobre la formación de citrulinaciones y ACPA en pacientes con AR, aunque también hay datos que asocian periodontitis y títulos de anticuerpos anti-CCP, independientemente del tabaco en pacientes sin AR, en nuestro caso no los separamos de forma independiente sino que fue tomado como factor de riesgo modificable, por demostrar contribuir a la citrulinización.

Hay algunas limitaciones en este estudio. El diseño de nuestro estudio no aborda la causalidad y la falta de los datos microbiológicos no permiten evaluar la posible asociación entre patógenos incluyendo *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* y títulos ACPA.



Lee et. al. en 248 pacientes con AR y 85 controles sanos, demostraron una correlación positiva entre anticuerpos contra α -enolasa humana (ENO1) y PPD, BoP y CAL. Los anticuerpos anti-ENO1 se correlacionaron significativamente con títulos de anticuerpos anti-CCP y parámetros de AR, como DAS28. Lo que en nuestro caso no fue significativo, quizá asociado a la temporalidad de la medición de los mismos.

Investigación futura, como rama de nuestro estudio troncal sería incluir estudios de intervención centrados en la influencia del estado periodontal y las bacterias responsables de periodontitis tanto en la presencia de anticuerpos anti-CCP como en su ausencia.

Rescato entonces dos puntos principales la mayoría de mi población más del 50 % tenía Anticuerpos positivos y más del 50% de ellos estaban en reemisión de enfermedad, por lo que sería interesante un análisis por separado de las poblaciones mencionadas.



CONCLUSIÓN:

- La presencia de Anticuerpos Anti-CCP así como ambas escalas de actividad de Artritis Reumatoide pueden ser predictoras en la etapa de la enfermedad periodontal.
- Las escalas de actividad de AR, SDAI y DAS28 y Títulos de anticuerpo anti-CPP no intervienen como factor pronóstico en el grado de la enfermedad periodontal, sin embargo, la presencia de los Anticuerpos anti-CCP y títulos altos se asocia significativamente con el estadio de enfermedad periodontal.
- Los factores de riesgo comunes fueron sexo femenino y Diabetes Mellitus tipo 2, y los modificables obesidad y tabaquismo.
- Limitaciones: La cuantificación de títulos de Anti CCP, no fueron medidas en la misma temporalidad y la no demostración de microbiota periodontopatogénica.

RECOMENDACIONES:

- 1) Un grupo control con adultos sanos para ratificar la prevalencia de enfermedad periodontal y la ausencia de anti CCP.
- 2) Incluir un grupo de sujetos con Obesidad y con DM pareados por edad para ratificar la mayor prevalencia y gravedad de enfermedad periodontal en sujetos con AR
- 3) En análisis multivariado evaluar cual era el peso específico de las diferentes comorbilidad incluyendo DM, HTA y obesidad con la presencia y severidad de AR
- 4) En relación al tratamiento cual era la dosis promedio de esteroides utilizada y tiempo promedio de uso y relación con enfermedad periodontal y severidad.
- 5)Cuál fue la correlación que encontraron entre tiempo de evolución de la AR y presencia y severidad de enfermedad periodontal.



REFERENCIAS

1. Ramos-García V, Otero-Rey EM, Blanco-Carrión A. (2016). *Relación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide*. Av Periodon Implantol. 28, 1: 23-27.
2. Agnihotri R, Gaur S. (2014). Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: A review. Geriatr Gerontol Int.,14(1):8-22.
3. Rutger Persson G. (2012). Rheumatoid arthritis and periodontitis inflammatory and infectious connections. Review of the literature. Journal of Oral Microbiology,4:11829.
4. Landré-Beauvais, A.J. (2001). The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. Jt. Bone Spine, 68, 130–143.
5. Darrah, E.; Andrade, F. (2018) Rheumatoid arthritis and citrullination. Curr. Opin. Rheumatol., 30, 72–78.
6. Gómez-Bañuelos, E., Mukherjee, A., Darrah, E., & Andrade, F. (2019). Rheumatoid Arthritis-Associated Mechanisms of Porphyromonas gingivalis and Aggregatibacter actinomycetemcomitans. Journal of Clinical Medicine, 8(9), 1309. doi:10.3390/jcm8091309
7. Rush, B. An Account of the Cure of Several Diseases by the Extraction of Decayed Teeth. In Medical Inquiries and Observations, 5th ed.; Rush, B., Ed.; Printed by M. Carey & Son; B. Warner; A. Finley; S. W. Conrad; T. & W. Bradford; B. & T. Kite, and Bennett and Walton; National Library of Medicine: Philadelphia, PA, USA, 1818; Volume 1, pp. 197–201. Available online: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-2569006RX1-mvpart> (accessed on 01 August 2020).
8. Scher J.U, Bretz W.A, Abramson S.B. (2014).Periodontal disease and subgingival microbiota as contributors for rheumatoid arthritis pathogenesis: modifiable risk factors? Curr Opin Rheumatology,26(4):424e9
9. Riggs, J.W. (1999).Suppurative Inflammation of the Gums and Absorption of the Gums and the Alveolar Process. Am. J. Dent. Sci., 32, 401–407.
10. González M. L.,Rueda. J., González H., Salcedo M.(2013). Diagnostic utility of antibody to cyclic citrullinated peptide as a diagnostic test for rheumatoid arthritis patients. Rev. Colomb. Reumatol., 20,9-18.
11. Hajishengallis, G. (2014).Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: Keystones, pathobionts, and host response. Trends Immunol. 2014, 35, 3–11



12. Rosenstein, E.D.; Greenwald, R.A.; Kushner, L.J.; Weissmann, G. Hypothesis. (2004) The Humoral Immune Response to Oral Bacteria Provides a Stimulus for the Development of Rheumatoid Arthritis. *Inflammation*, 28, 311–318.
13. Kaur, S.; White, S.; Bartold, P.M. (2013). Periodontal disease and rheumatoid arthritis: A systematic review. *J. Dent. Res.*, 92, 399–408.
14. Leech MT, Bartold PM, (2015) The association between rheumatoid arthritis and periodontitis, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2015.03.001>
15. Kinloch, A.; Lundberg, K.; Wait, R.; Wegner, N.; Lim, N.H.; Zendman, A.J.W.; Saxne, T.; Malmstr, V.; Venables, P.J.; Kinloch, A. (2008). Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.*, 58, 2287–2295.
16. Witalison, E.E.; Thompson, P.R.; Hofseth, L.J. (2015). Protein Arginine Deiminases and Associated Citrullination: Physiological Functions and Diseases Associated with Dysregulation. *Curr. Drug Targets*, 16, 700–710
17. Slade, D.J.; Fang, P.; Dreyton, C.J.; Zhang, Y.; Fuhrmann, J.; Rempel, D.; Bax, B.D.; Coonrod, S.A.; Lewis, H.D.; Guo, M.; et al. (2015). Protein Arginine Deiminase 2 Binds Calcium in an Ordered Fashion: Implications for Inhibitor Design. *ACS Chem. Biol.*, 10, 1043–1053.
18. Saijo, S.; Nagai, A.; Kinjo, S.; Mashimo, R.; Akimoto, M.; Kizawa, K.; Yabe-Wada, T.; Shimizu, N.; Takahara, H.; Unno, M. (2016). Monomeric Form of Peptidylarginine Deiminase Type I Revealed by X-ray Crystallography and Small-Angle X-ray Scattering. *J. Mol. Biol.*, 428, 3058–3073.
19. Witalison, E.E.; Thompson, P.R.; Hofseth, L.J. (2015), Protein Arginine Deiminases and Associated Citrullination: Physiological Functions and Diseases Associated with Dysregulation. *Curr. Drug Targets*, 16, 700–710.
20. Lee, C.Y.; Wang, D.; Wilhelm, M.; Zolg, D.P.; Schmidt, T.; Schnatbaum, K.; Reimer, U.; Ponten, F.; Uhlen, M.; Hahne, H.; et al. (2018), Mining the Human Tissue Proteome for Protein Citrullination. *Mol. Cell. Proteom.*, 17, 1378–1391.
21. Smolen J.F., Aletaha D., Barton A., Burmester G., Emery P., Firestein G., Kavanaugh A., ed. al. (2018). Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Disease Primer*, 4, 18001. [doi:10.1038/nrdp.2018.1](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1)
22. Conrad K., Roggenbuck D., Reinhold D. and Dörner T. (2010). Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies *Autoimmunity Reviews*; 9(6):431-5.
23. Okada, Y. et al. (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506, 376–381.



24. Malmstrom, V., Catrina, A. I. & Klareskog, L. (2017). The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat. Rev. Immunol.* **17**, 60–75.
25. Pablo P., Chapple L., Buckley C. and Dietrich T. (2009). Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **5**, 218–224; doi:10.1038/nrrheum.2009.28
26. Gemmell, e. *et al.* (2007). The role of T cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontol.* **2000** **43**, 14–40.
27. Loos, B. G. *et al.* (2005). Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *J. Clin. Periodontol.* **32** (Suppl. 6), 159–179.
28. Ziebolz D, Pabel SO, Lange K, Krohn-Grimberghe B, Hornecker E, Mausberg RF. (2011). Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol*, **82**: 1424-32.
29. Salvi GE, Lindhe J, Lang NP. Examen de los pacientes con enfermedades periodontales. En: Lindhe J, Lang NP, Karring T. (2009). *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 5ª edición. Buenos Aires, Editorial Panamericana.
30. Ge X, Rodriguez R, Trinh M, Gunsolley J, Xu P. (2013). Oral microbiome of deep and shallow dental pockets in chronic periodontitis. *PLoS One.* **8**:e 65520. (PubMed: 23762384).
31. Peterson SN, Snesrud E, Liu J, Ong AC, Killian M, Schork NJ, Bretz W. (2013). The dental plaque microbiome in health and disease. *PLoS One*, **8**:e 58487. [PubMed: 23520516] • this study delineates the bacterial composition of dental plaque and serves as a guidance for studies in the field.
32. Simon-Soro A, Tomas I, Cabrera-Rubio R, Catalan MD, Nyvad B, Mira A. (2013). Microbial geography of the oral cavity. *J Dent Res.* **2013**; **92**:616–621. [PubMed: 23674263].
33. Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, Silva N, Burleson JA, Strausbaugh LD, Gamonal J, Diaz PI. (2013). The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *ISME J.*, **7**:1016–1025. [PubMed: 23303375].
34. Scher J., Bretz W.A. and Abramson S. (2014). Periodontal Disease and Subgingival Microbiota as Contributors for RA Pathogenesis: Modifiable Risk Factors? *Curr Opin Rheumatol.*, **26**(4): 424–429. doi:10.1097/BOR.0000000000000076.
35. Hajishengallis G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation *Nat Rev Immunol.*, **15** (1): 30–44. doi: 10.1038 / nri3785.
36. Mikuls TR, *et al.* (2014). Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, **66**:1090–1100. [PubMed: 24782175].



37. Orrego-Cardozo M, Parra-Gil MA, Salgado-Morales YP, Muñoz-Guarín E, Fandiño-Henao V. (2015). *Porphyromonas gingivalis* y enfermedades sistémicas. *Rev. CES Odont.*, 28(1): 57-73
38. Clark RB, Cervantes JL, Maciejewski MW, Farrokhi V, Nemati R, Yao X, et al. (2013). Serine lipids of *Porphyromonas gingivalis* are human and mouse Toll-like receptor 2 ligands. *Infection and immunity*,81(9):3479-89.
39. Peterson CT, Sharma V, Elmen L, et al. (2014). Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol.*, 179(3):363e77.
40. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. (2013). Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis:a hospital-based case-control study. *Rheumatol Int.*,33:103-9.
41. Harvey, G.P.; Fitzsimmons, T.R.; Dhamarpatni, A.A.; Marchant, C.; Haynes, D.R.; Bartold, P.M.(2013). Expression of peptidylarginine deiminase-2 and -4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva. *J. Periodontal Res.*, 48, 252–261.
42. Jazi MM, Solgi G, Roosta HA, et al. (2013). HLA-DRB and HLA-DQA/HLA-DQB allele and haplotype frequencies in Iranian patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*,48(4):533e9.
43. Reichert S, Altermann W, Stein JM, et al. (2013) Individual composition of human leukocyte antigens and periodontopathogens in the background of periodontitis. *Journal of Periodontology*,84(1):100e9.
44. Suwannalai P, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TW. (2012) Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in early rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.*, 22:15–20. [PubMed: 21732051]
45. Mikuls TR, et al. (2014). Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 66:1090–1100. [PubMed: 24782175]
46. Fuggle, N.R.; Smith, T.O.; Kaul, A.; Sofat, N. Hand to Mouth.(2016).A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Front. Immunol.*, 7, 80.
47. Kindstedt, E.; Johansson, L.; Palmqvist, P.; Holm, C.K.; Kokkonen, H.; Johansson, I.; Dahlqvist, S.R.; Lundberg, P.(2018). Association Between Marginal Jawbone Loss and Onset of Rheumatoid Arthritis and Relationship to Plasma Levels of RANKL. *Arthritis Rheumatol.*, 70, 508–515.
48. Eriksson, K.; Nise, L.; Kats, A.; Luttrupp, E.; Catrina, A.I.; Askling, J.; Jansson, L.; Alfredsson, L.; Klareskog, L.;Lundberg, K.; et al. (2016).Prevalence of Periodontitis in Patients with Established Rheumatoid Arthritis: A Swedish Population Based Case-Control Study. *PLoS ONE* , 11, e0155956.



49. Araujo, V.M.; Melo, I.M.; Lima, V. (2015). Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Review of the Literature. *Med.iat. Inflamm.*, 259074.
50. Gary S. Firestein, William N. Kelley, Ralph C. Budd, Sherine E. Gabriel, Iain B. McInnes, James R. O'Dell.(2012). Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis (9), Kelley's Textbook of Rheumatology (9ed. Vol 1.,pp 813-815).Elsevier Health Sciences.
51. Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L., Slade, G. D., Thornton-Evans, G. O., Borgnakke, W. S., Taylor, G. W., Page, R. C., Beck, J. D. & Genco, R. J. (2015) Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* 86, 611-622.
52. Ramseier, C.A.; Anerud, A.; Dulac, M.; Lulic, M.; Cullinan, M.P.; Seymour, G.J.; Faddy, M.J.; Bürgin, W.; Schätzle, M.; Lang, N.P.(2017). Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. *J. Clin. Periodontol.*, 44, 1182–1191
53. Holers M., Demoruelle M., Kuhn k., Buckner J., Robinson W., Okamoto Y. ed. al. (2018). Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat. Review. Reumathology*. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0070-0>.
54. González-Febles et al. (2020). Association between periodontitis and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients: a crosssectional study. *Arthritis Research & Therapy*, 22:27 <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2121-6>
55. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. (2014). Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.*,44(2):113-22.



ANEXOS:

Afectación articular

1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5

Serología

FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1

Duración

<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Criterios ACR- EULAR 2010 para clasificación de Artritis Reumatoide

Clasificación de Periodontitis por ESTADÍOS, según la gravedad del diagnóstico inicial y la complejidad del tratamiento, sobre la base de factores locales.

		ESTADÍO I	ESTADÍO II	ESTADÍO III	ESTADÍO IV
Gravedad	NIC interdental en la zona de mayor pérdida	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Pérdida ósea radiográfica	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (15-30%)	Extensión al 1/3 medio o apical de la raíz	Extensión al 1/3 medio o apical de la raíz
	Perdidas dentarias	No hay pérdida de dientes debido a periodontitis		Pérdida de dientes debido a periodontitis ≤ 4	Pérdida de dientes debido a periodontitis ≥ 5

Clasificación de Periodontitis por Estadios según la gravedad del diagnóstico inicial, de Tonetti, 2018.



Clasificación de Periodontitis por GRADOS*

			GRADO A Lenta tasa de progresión	GRADO B Moderada tasa de progresión	GRADO C Rápida tasa de progresión
Criterio primario	Evidencia directa de progresión	Datos longitudinales PO- RX o de pérdida de NIC Relación % PO-RX/edad	No hay evidencia de PO-RX ni de pérdida de NIC en los últimos 5 años <0,25	Pérdida < 2 mm en los últimos 5 años 0,25-1	Pérdida ≥ 2 mm en los últimos 5 años >1
	Evidencia indirecta de progresión	Fenotipo	Grandes depósitos de biofilm con niveles bajos de destrucción	Destrucción proporcional a los depósitos de biofilm	Destrucción supera las expectativas según depósitos de biofilm. Patrón clínico que sugiere periodos de progresión rápida y/o patología de aparición temprana (ej. patrón molar- incisivo, falta de respuesta esperada al tratamiento habitual)
Factores modifica dores	Factores de riesgo	Fumar	No fumador	<10 cig/día	≥ 10 cig/día
		Diabetes	Glucemia normal/no diagnóstico de diabetes	HbA1c <7% en paciente con diabetes	HbA1c ≥ 7% en paciente con diabetes

* Puede ser evidencia directa con datos previos si se dispone de ellos o con el cálculo de % PO-RX/edad; NIC = nivel de inserción clínico; HbA1c = hemoglobina glicosilada; PO-RX = pérdida ósea radiográfica.

Clasificación de Periodontitis por Grados según factores de riesgo.